

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR**



**PROYECTO FIN DE CARRERA**  
**Desarrollo de un sistema de análisis  
automático de perfusión en imágenes de  
resonancia magnética de cerebro**

**Álvaro López Escolar**

**MARZO 2015**

# **Desarrollo de un sistema de análisis automático de perfusión en imágenes de resonancia magnética de cerebro**

**AUTOR: Álvaro López Escolar**

**TUTOR: Manuel Sánchez-Montañés**

Grupo de investigación: Grupo de Neurocomputación Biológica  
(GNB)

Escuela Politécnica Superior  
Universidad Autónoma de Madrid  
Marzo 2015

## Agradecimientos

---

Está apartado está dedicado a todos aquellos que me han ayudado a finalizar mis estudios universitarios.

Felicitar por su labor eficaz a mi tutor, Manuel Sánchez-Montañés, quien se atrevió a afrontar el reto de un proyecto innovador y me dejó formar parte activa de él. Agradecerte enormemente todas las horas dedicadas y tu excelente predisposición.

A todos los amigos que hice en la universidad y más importante a los que perduran, muchas gracias por compartir experiencia universitaria. Sólo nosotros sabemos qué es estudiar una ingeniería.

A mis padres y hermano , por inculcarme desde pequeño que sólo el hombre culto y con estudios puede valerse por si mismo y ser verdaderamente independiente. Saben ellos los esfuerzos realizados todos estos años para que yo haya podido estudiar finalizar los estudios universitarios y lo valoro infinitamente.

Por último, a la que ha sido y será siempre la mujer de mi vida, Sonia. Por estar a mi lado estos años y animarme siempre a continuar y a alcanzar mis objetivos. No sólo por facilitarme todas las herramientas para sacar adelante esta carrera si no por ser la guía y referente en mi vida personal y en mi académica. Este proyecto es sin duda tuyo también. Siempre 2 words.

Álvaro López Escolar

## Resumen

---

Los tumores cerebrales siguen siendo a día de hoy una de las patologías de más difícil tratamiento en la medicina. Son necesarias a menudo intervenciones quirúrgicas para erradicar el tumor, lo que puede implicar en algunos casos un riesgo para la integridad del paciente [1].

En el estudio clínico de los tumores cerebrales se hace uso del proceso de captura de imágenes de resonancia magnética con realce de contraste dinámico (DCE-MRI), que consiste en la adquisición continua de imágenes antes, durante y después de la administración intravenosa de un agente de contraste (AC)[2].

La técnica DCE-MRI permite una evaluación no invasiva de los parámetros relacionados con la perfusión vascular y la permeabilidad y con volúmenes pequeños de tejido [3], y es una técnica frecuentemente usada tanto en clínica como en laboratorios de investigación.

El Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC-UAM realiza investigaciones sobre este área, y nos ha pedido el desarrollo de un software que se ajuste a sus necesidades investigadoras, ya que los pocos paquetes actualmente existentes son o bien de código cerrado y elevado coste (como por ejemplo el software PMOD), o no se ajustan a las necesidades del grupo (por ejemplo el software SSL).[2] [3]

El problema que se trata de resolver es entonces el desarrollo de un software de análisis de imágenes de DCE-MRI que sea sencillo de usar, use los procedimientos de ajuste que mejor se aplican a los problemas que el grupo estudia, y sea fácil de expandir en el futuro de acuerdo a necesidades futuras del grupo.

## Palabras clave

---

- Angiogenesis
- DCE\_MRI
- $K_{trans}$
- Voxel
- Relajatividad

- Agente de Contraste
- Intensidad de señal
- Imágenes T1
- Evolución temporal
- Modelo Kety-Tofts
- $V_e$
- AIF
- DICOM
- Tiempo de repetición
- ROI
- Mapa de  $K_{trans}$
- Tiempo basal
- Tiempo de subida
- Handles
- Tumor



## Abstract

---

Brain tumors are still today one of the most difficult diseases to treat by current medicine. Surgical procedures are often necessary to eradicate the tumor, which in some cases can involve a risk to the integrity of the patient [1].

MRI with dynamic contrast enhancement (DCE-MRI) is used for clinical brain tumors study, which consists on image continuous acquisition before, during and after intravenous administration of a contrast agent (CA) [4].

DCE-MRI technique allows a noninvasive evaluation of parameters related to vascular perfusion and permeability and the analysis of small volumes of tissue [3], and is a technique frequently used in both clinical and research laboratories.

The Institute for Biomedical Research "Alberto Sols" CSIC-UAM conducts research on this area, and its MRI group has asked us to develop a software that fits their needs, as all the few packages either are very expensive (e.g. PMOD software) or do not fit the requirements of the CSIC research group (i.e. being open source and satisfying the specifics needs of the group), like open source SSL Software.

The point of this project is developing a software image analysis of DCE-MRI that is simple to use, use the setup procedures that best apply to the problems the group studies, and easy to expand in the future according to future needs of the group.

## Keywords

---

- Angiogenesis
- DCE\_MRI
- $K_{trans}$
- Voxel
- Relaxivity
- Contrast agent
- Signal intensity
- T1 Images
- Time evolution
- Kety-Tofts model
- $V_e$
- AIF
- DICOM
- Repetition time
- ROI
- $K_{trans}$  map
- Injection time
- Peak time
- Tumor



# Índice de contenidos

Agradecimientos .....	3
Resumen.....	4
Palabras clave.....	4
Abstract .....	7
Keywords.....	8
1 Introducción .....	15
1.1 Motivación .....	15
1.2 Objetivos: .....	16
1.3 Organización de la memoria .....	17
2 Estado del arte .....	18
2.1 Teoría básica de DCE-MRI: Calibración de la concentración del agente de contraste para medir parámetros de imagen de resonancia magnética (MRI). .....	18
2.2 Métodos de DCE-MRI .....	20
2.2.1    Métodos cualitativos.....	20
2.2.2    Métodos semi-cuantitativos .....	21
2.2.3    Métodos cuantitativos .....	23
2.3 Función de entrada arterial (AIF) .....	25
3 Diseño.....	27
3.1 Introducción .....	27
3.2 Esquema principal, requisitos y funcionalidades del software desarrollado.....	28
3.2.1    Bases de datos.....	28
3.2.2    Implementación del software .....	31
3.2.2.1    Entorno de programación usado.....	31
3.2.2.2    Implementación y esquema de programación .....	31
3.2.2.3    Visualización gráfica .....	36
3.2.2.4    Requisitos de usabilidad y ayuda al usuario.....	38
3.2.3    Resumen analítico de la función .....	38
4    Desarrollo .....	42
4.1    Introducción. ....	42
4.2    Ajuste de la función en un pixel. ....	42
4.3    Identificación de Tiempo de subida del agente de contraste .....	45
4.3.1    Detección automática del tiempo de subida .....	45

4.4	Nivel de ajuste: filtrado por tolerancia .....	49
5	Pruebas y resultados .....	53
5.1	Comprobación del funcionamiento del software .....	53
5.1.1	Funcionamiento en imágenes de ratas sin tumor.....	53
5.1.2	Funcionamiento en imágenes de ratas con tumor .....	54
5.1.3	Chequeo de $K_{trans}$ dentro, en el borde y fuera del tumor .....	56
5.2	Estudio de la evolución de $K_{trans}$ en tumores en ratas.....	59
5.2.1	Demostración del crecimiento de $K_{trans}$ a lo largo de la evolución del tumor.....	60
6	Conclusiones y mejoras.....	61
7	Referencias.....	63
Anexo A	.....	66
	INTRODUCCIÓN .....	67
	IMPLEMENTACIÓN .....	67
	DATOS DE ESTUDIO .....	69
	REGIÓN DE INTERÉS: .....	70
	PANEL DE COMPUTACIÓN: .....	71
	OPCIONES DE AJUSTE:.....	71
	PANEL DE INFORMACIÓN:.....	72
	VISUALIZACIÓN: .....	72
	MAPAS DE COLOR: .....	73
	GUARDAR & REPORTAR: .....	74
	MAPA:.....	77
	SALIR:.....	77

## Índice de Figuras.

Figura 2-1: Evolución temporal de una ROI tumoral .....	- 17 -
Figura 2-2: Evolución temporal de un pixel de tejido sano .....	- 18 -
Figura 2-3: Evolución temporal de un pixel de tejido tumoral .....	- 18 -
Figura 2-4: Comportamiento de curva de señal de voxel .....	- 20 -
Figura 2-5: Comportamiento de curva de señal método semi-cuantitativo .....	- 21 -
Figura 2-6: Modelo de dos compartimentos-método cuantitativo .....	- 22 -
Figure 2-7: AIF típico en un ratón. La línea negra representa el AIF promedio obtenido de un conjunto de AIF obtenidos en ratones. Nótese que la rapidez con que se alcanza el pico máximo. La línea azul muestra un ajuste biexponencial estándar a la parte de lavado de la curva .....	- 25 -
Figura 3-1: Esquema de unidades funcionales del software .....	- 27 -
Figura 3-2: Rata 4 Tumor Pequeño .....	- 28 -
Figura 3-3: Rata 4 Tumor Grande .....	- 28 -
Figura 3-4: Captura de la información obtenida de un archivo DICOM .....	- 29 -
Figura 3-5: Panel interactivo del software desarrollado .....	- 31 -
Figura 3-6: Ejemplo de región de interés .....	- 33 -
Figura 3-7: Evolución temporal de la ROI de la figura 3-5 .....	- 34 -
Figura 3-8: Esquema general de scripts del software .....	- 35 -
Figura 3-9: Ejemplo de mapa de $K_{trans}$ .....	- 36 -
Figura 3-10: ROI ampliada del mapa de $K_{trans}$ .....	- 37 -
Figura 3-11: Mensaje de ayuda al usuario.....	- 37 -
Figura 3-12: Evolución temporal de un pixel de un mismo corte .....	- 39 -
Figura 4-1: Mapa de $K_{trans}$ Rata 4 Grande ejemplo .....	- 41 -
Figura 4-2: ROI ampliada Mapa de $K_{trans}$ Rata 4 Grande ejemplo .....	- 43 -
Figura 4-3: Evolución temporal del pixel seleccionado en la Figura 4.2 .....	- 43 -
Figura 4-4: Ajuste de la figura de la evolución temporal pixel seleccionado de la figura 4.2 .....	- 44 -
Figura 4-5: Ajuste pixel de figura 4.2 desde el tiempo de subida .....	- 45 -

Figura 4-6: Rata 4 Grande, Corte 5, Imagen 49 .....	- 44 -
Figura 4-7: Evolución temporal de un pixel donde sólo hay ruido .....	- 45 -
Figura 4-8: Evolución temporal de pixel de tumor con mucho ruido .....	- 46 -
Figura 4-9: Evolución temporal de pixel de tumor con valores esperado .....	- 47 -
Figura 4-10: Panel de opciones de ajuste de la interfaz gráfica .....	- 47 -
Figura 4-11: Evolución temporal de la intensidad promedio en una ROI elegida por el usuario .....	- 47 -
Figura 4-12: Ajuste del pixel (49,66) en “Rata Grande” .....	- 48 -
Figura 4-13: Ajuste del pixel (42,65) en “Rata Grande” .....	- 49 -
Figura 4-13: Ajuste del pixel (48,82) en “Rata Grande” .....	- 50 -
Figura 4-14: ROI con tolerancia=0.8 .....	- 50 -
Figura 4-15: ROI con tolerancia=0.5 .....	- 50 -
Figura 5-1: Rata 9 Pequeña Corte 1, Imagen 1 .....	- 51 -
Figura 5-2: Chequeo funcionamiento de reconocimiento de zona de tejido tumoral Rata 4 Grande .....	- 53 -
Figura 5-3: Chequeo funcionamiento de reconocimiento de zona de tejido tumoral Rata 5 Grande .....	- 53 -
Figura 5-4: Detección de un tumor no visible a simple vista. Rata 4 Grande, corte 2 .....	- 54 -
Figura 5-5: Detección del mismo tumor en un corte donde sí aparece visible a simple vista. Rata 4 Grande, corte 2 .....	- 54 -
Figura 5-6: Efecto Barrera en tumor grande. Rata 0 Grande .....	- 54 -
Figura 5-7: Efecto Barrera en tumor grande. Rata 4 Grande .....	- 54 -
Figura 5-8: Tumor heterogéneo. Rata 5 Grande .....	- 55 -
Figura 5-9: Tumor heterogéneo. Rata 9 Grande .....	- 55 -
Figura 5-10: ROIs Rata 5 .....	- 56 -
Figura 5-11: ROIs Rata 9 .....	- 56 -
Figura 5-12: ROI Rata 4-Frontera .....	- 56 -

Figura 5-13: ROI Rata 0-Frontera .....	- 56 -
Figura 5-14: Rata 5 pequeña .....	- 50 -
Figura 5-14: Rata 5 Grande .....	- 50 -
Figura A 1: DCE_MAP .....	- 67 -

## **Índice de Tablas.**

Tabla 3-1: Bases de datos usadas en el estudio .....	- 21 -
--	--------

# 1 Introducción

---

## 1.1 Motivación

Después de que los tumores alcancen aproximadamente un 1 milímetro de diámetro, la difusión, el proceso por el cual los nutrientes entran en los tejidos, deja de funcionar, lo que provoca que los tumores empiecen a proveerse de nuevos vasos sanguíneos [4] [5] [6]. Este proceso es conocido como angiogénesis. La angiogénesis es un indicador del desarrollo y progresión de un tumor, y una angiogénesis patológica (la producida por un tumor) da lugar a vasos sanguíneos que son claramente distintos de los formados durante la angiogénesis fisiológica (la producida en tejido sano) [3].

Concretamente, la vascularización generada en la angiogénesis patológica es altamente permeable, frágil, no jerárquica, y enrevesada en comparación con una vascularización normal. Conocido el factor determinante de la angiogénesis en la progresión de un tumor, se han desarrollado muchos fármacos anti-angiogénicos como tratamientos terapéuticos en cáncer [2] [7].

Para testear la eficacia de estas medicinas tanto en condiciones preclínicas como clínicas, es importante evaluar de manera no invasiva, en serie y cuantitativamente sus efectos en la vascularización de un tumor [1] [8] [9].

Es en este punto donde entra en juego la técnica DCE-MRI, la más adecuada para medir las características de la vascularización tales como la perfusión y la permeabilidad de los vasos sanguíneos [1] [2] [10] [11] [12]. De este modo, la DCE-MRI es útil para encontrar indicadores biológicos que permitan determinar la respuesta de los tumores a las terapias anti-angiogénicas.

De hecho, numerosos estudios han demostrado que la DCE-MRI tiene el potencial para llegar a ser aceptada como un indicador de la vascularización del tumor y, por tanto, un indicador biológico de la respuesta del tratamiento [1],[3]

El software que se ha desarrollado en este PFC obtiene en cada pixel de la imagen un parámetro asociado directamente con la permeabilidad de los vasos sanguíneos en ese punto obteniendo un mapa de permeabilidades. Esto podrá ser usado por ejemplo para determinar si hay tumor o no, para detectar las zonas del tumor más activas o en expansión, o para determinar el grado de malignidad.

## **1.2 Objetivos:**

Desarrollo de un software de uso sencillo que se ajuste a las necesidades del grupo de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Albert Sols” del CSIC.

El software permitirá seleccionar diferentes bases de datos de imágenes DCE-MRI suministradas por los científicos, que contienen cortes de cerebros de ratas con tumores.

El usuario deberá poder seleccionar tantas regiones de estudio como desee y el software mostrará una representación gráfica que permita identificar fácilmente las zonas y/o pixels de interés así como mostrar los valores del parámetro de permeabilidad de cada pixel.

También, el software deberá permitir guardar el estudio y las imágenes de interés para su posterior reutilización.



### **1.3 Organización de la memoria**

El informe del trabajo se divide en cinco capítulos.

El primer capítulo, en el que nos encontramos inmersos, es una introducción al presente proyecto fin de carrera.

El capítulo dos es una introducción a los estudios actuales de imágenes tumorales sobre resonancia magnética que fundamentan la motivación de este PFC.

El tercer capítulo es una explicación de las partes diseño del software desarrollado así como la explicación de los criterios de diseño por los que se ha optado.

El cuarto capítulo detalla el desarrollo del PFC, todos y cada una de las decisiones que se han ido tomando para o bien resolver problemas de funcionalidad, o bien resolver mejoras propuestas para obtener un software que se ajuste mejor a las necesidades del grupo de investigación del CSIC.

El capítulo 5 aborda las conclusiones generales del proyecto.

Finalmente se encuentran los apartados de referencias y bibliografía utilizada en la documentación del proyecto, así como un anexo que contiene el manual de usuario del software desarrollado.

## 2 Estado del arte

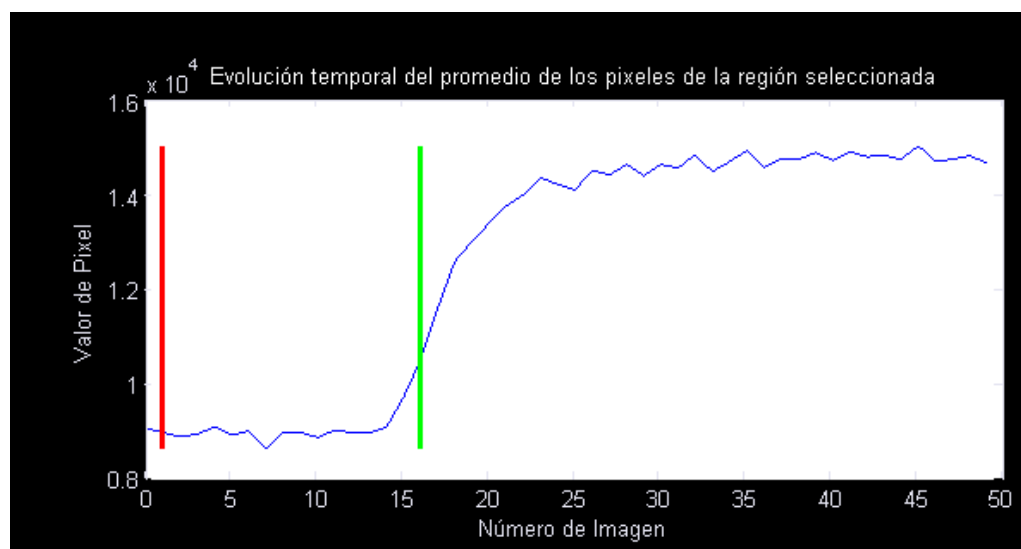
### 2.1 Teoría básica de DCE-MRI: Calibración de la concentración del agente de contraste para medir parámetros de imagen de resonancia magnética (MRI).

La implementación de la técnica DCE-MRI conlleva el seguimiento de la farmacocinética, es decir, el paso del fármaco a través de la membrana biológica de los vasos sanguíneos de un agente de contraste inyectado en una región de interés del cerebro.

La técnica DCE-MRI afecta al tiempo relajación longitudinal ( $T_1$ ). El tiempo de relajación longitudinal se refiere al tiempo que tardan los espines que han sido sometidos a un campo magnético (propia de la resonancia magnética) en volver a su estado de relajación en los ejes x-y-z [5] [13] [14]. La capacidad del agente de contraste para modificar la relajación ( $R$ ) de los núcleos ( $R_1 = 1/T_1$ ) se mide por la relajatividad, que se define como la tasa de relajación del tejido que cambia con respecto a la concentración del agente de contraste ( $r_1 = R_1/[AC]$ ) [5].

El efecto del agente de contraste da lugar a un incremento de la intensidad de la señal del tejido hasta un nivel determinado por la acumulación del agente de contraste.

En la siguiente figura se muestra la evolución temporal de la intensidad de señal de una imagen de resonancia magnética de una región del cerebro tumoral a la que se ha inyectado un agente de contraste (AC).



**Figura 2-1:** Evolución temporal de una ROI tumoral

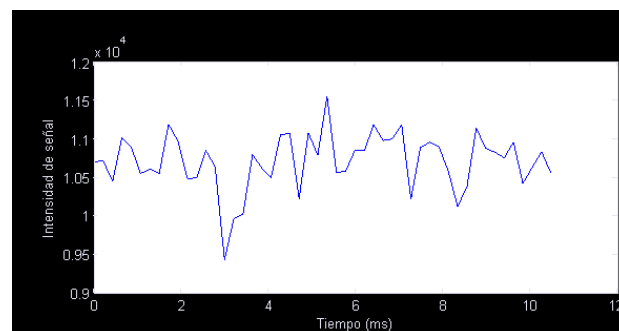
Se comprueba en la figura cómo la inyección del agente de contraste a partir de la imagen número 16 hace aumentar la intensidad de la señal hasta un nivel máximo donde se mantiene con pequeñas variaciones.

La adquisición dinámica de imágenes T1 antes, durante y después de la administración del agente de contraste permite que se genere una evolución temporal de la intensidad de la señal del tejido de interés, la cual puede ser analizada cualitativamente o cuantitativamente para permitir la caracterización de varios rasgos distintivos de la fisiología del tejido.[5] [13]

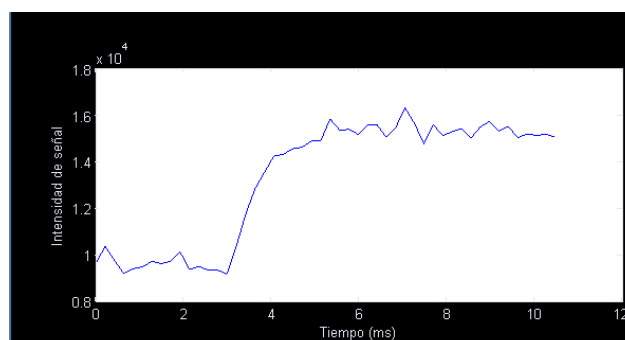
Cuatro párrafos más arriba se concretó que la efectividad del agente de contraste en DCE-MRI residía en su capacidad para alterar la tasa de relajación del núcleo de hidrógeno dentro de las moléculas de agua del tejido de interés. En este sentido, los agentes de contraste más ampliamente usados para este fin, tanto en clínica como en pre-clínica, son los que contienen gadolinio (Gd) como elemento paramagnético que induce los cambios en los valores de T1.

Como hemos indicado anteriormente, el tejido tumoral extravasa, es decir, las membranas de los vasos sanguíneos son permeables y por tanto permiten la entrada del agente de contraste[14]. Esto quiere decir que la evolución temporal de la intensidad de la señal del tejido sano es diferente a la evolución del tejido tumoral [15] [16].

En la siguiente figura se muestra un ejemplo de tejido sano y tejido tumoral.



**Figura 2-2:** Evolución temporal de tejido sano



### **Figura 2-3: Evolución temporal de tejido tumoral**

Es conveniente analizar qué método se usará para analizar las bases de datos DCE-MRI. La siguiente sección analiza los tres métodos conocidos en la literatura científica.

## **2.2 Métodos de DCE-MRI**

Existen tres métodos de análisis DCE-MRI: Cualitativos, semi-cuantitativos y cuantitativos [2],[7].

Los análisis cualitativos y semi-cuantitativos de datos DCE-MRI examinan características tales como la captación máxima del agente del contraste, las velocidades de llegada y lavado del contraste, y el área bajo la curva de la señal de intensidad, mientras que el análisis cuantitativo de los datos requiere modelar la curva de la intensidad de la señal para obtener parámetros fisiológicos relacionados.

Es conveniente analizar brevemente las ventajas y las desventajas de cada uno para determinar qué método de análisis será usado en nuestra herramienta.

### **2.2.1 Métodos cualitativos**

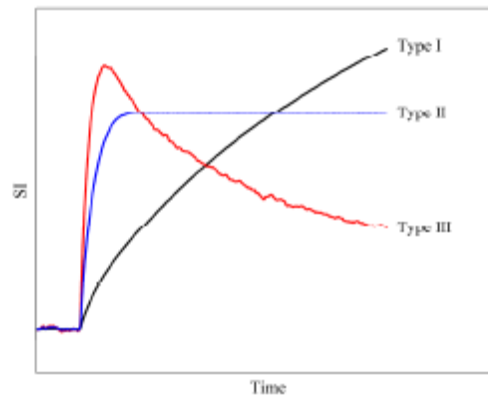
El análisis cualitativo se basa en la evaluación del comportamiento de la curva de intensidad de señal en el voxel o en la región de interés. La forma de la curva se sitúa típicamente entre tres categorías: Tipo I, Tipo II o Tipo III [2]

La forma Tipo I define una curva en la cual la intensidad de señal continúa creciendo durante el tiempo de adquisición. [2]

Las curvas Tipo II muestran una intensidad de señal que permanece relativamente constante en el tiempo después del pico inicial.[2]

Por último, en la forma Tipo III hay un descenso de la intensidad de señal después del pico de intensidad conseguido durante la fase inicial de la curva.[2]

La siguiente figura muestra las curvas representativas de estas tres categorías.



**Figura 2-4:** Comportamientos típicos de curvas de señal de voxel.

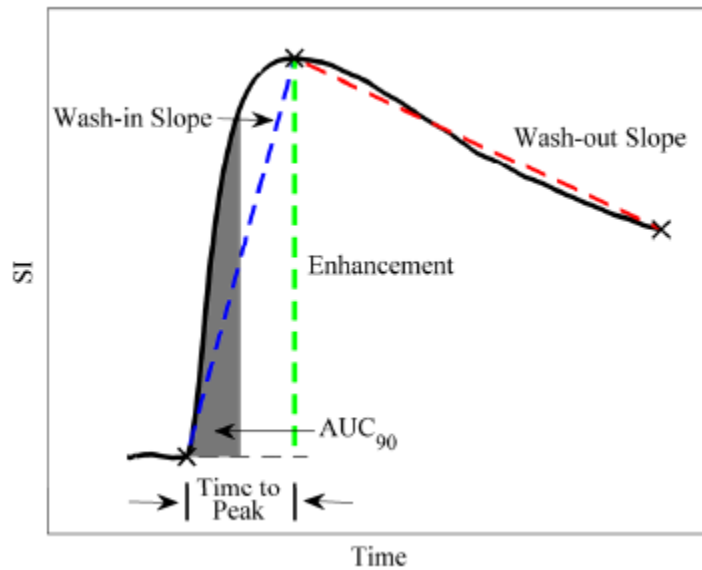
La ventaja del análisis cualitativo es que el único componente necesario es la curva de dinámica de la intensidad de señal y en particular, este análisis no necesita la adquisición de un mapa de T1 (técnica de resonancia magnética) previo a la administración del contraste [2]

Sin embargo, la mayor desventaja de este análisis es que no provee de parámetros cuantitativos que estén directamente relacionados con la características fisiológicas subyacentes del tejido y también hace difíciles la comparación entre diferentes resultados obtenidos en diferentes instalaciones [2] [3] dado que la intensidad de la señal no tiene unidades físicas y puede verse afectadas por numerosas variables tanto del sujeto de estudio como del equipo de adquisición.

---

### 2.2.2 Métodos semi-cuantitativos

Los análisis semi-cuantitativos consisten en la determinación de un grupo de parámetros que requieren ser calculados basándose en las propiedades de la curva. Valores típicos del método semi-cuantitativo son la determinación del área bajo la curva (AUC) [2] [3] en distintos puntos de la dinámica, tiempo al pico (tiempo en llegar al máximo de intensidad) y pendientes de llegada y lavado del AC, como se muestra en la figura.



**Figura 2-5:** Parámetros típicos usados en métodos semi-cuantitativos. (Figura tomada de [2])

El AUC inicial es calculado como el área bajo la curva de intensidad (o de concentración, si se obtiene previamente el mapa) de un voxel o una región de interés desde el tiempo de inyección hasta un tiempo determinado de post-inyección, normalmente de 60 a 90 segundos.

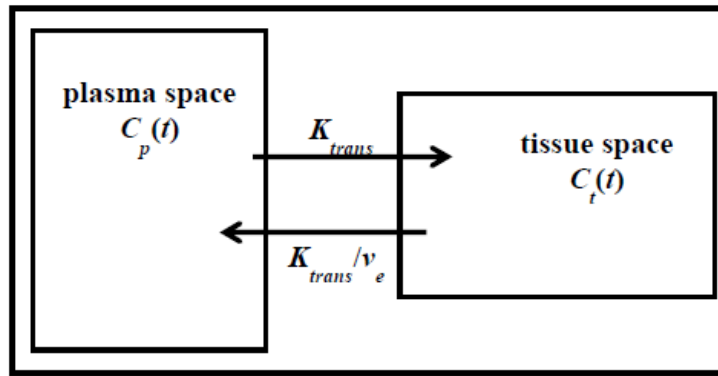
El realce de señal es cuantificado como el cambio de intensidad de señal desde la línea base dividido por el valor basal de intensidad de señal. El tiempo al pico es determinado como el tiempo desde la inyección del agente de contraste hasta el máximo de la curva de intensidad de señal.

Las pendientes de llegada y lavado del AC se definen como la pendiente de la curva desde el punto de inyección hasta el máximo valor y como la pendiente desde dicho hasta el final de la adquisición respectivamente.

Los beneficios y desventajas relacionados con el análisis semi-cuantitativo son similares a aquellos del análisis cualitativo. A saber, los beneficios de un enfoque semi-cuantitativo de DCE-MRI incluyen tener los requisitos de adquisición menos complicados y que conllevan tiempos más cortos, y además, la facilidad de este método para acometer tareas de post-procesado. En cuanto a las desventajas, se incluyen la dificultad para relacionar las medidas obtenidas con este método con la fisiología subyacente y comparar los resultados obtenidos en diferentes equipos [2] [3].

### 2.2.3 Métodos cuantitativos

En una DCE cuantitativa estándar, las curvas de intensidad de señal adquiridas se ajustan a modelos matemáticos adecuados para obtener unos parámetros cuantitativos que reflejen parámetros fisiológicos tales como la perfusión vascular, las fracciones de volumen de tejido y la permeabilidad de los vasos sanguíneos. El modelo más usado es el conocido como el modelo de Kety-Tofts en el cual la concentración de agente de contraste se clasifica en dos compartimentos, el espacio de sangre/plasma (denotado como  $C_p$ ) y el espacio de tejido (denotado como  $C_t$ ) [2], tal y como se muestra en la siguiente figura.



**Figura 2-6:** Modelo de dos compartimentos-método cuantitativo. Figura copiada de [2] [3] [8]

En el modelo de Kety-Tofts la notación ha sido estandarizada y así por ejemplo  $K_{trans}$  representa la transferencia de volumen constante entre el espacio de plasma y el espacio de tejido y  $V_e$  es la fracción de volumen extravascular-extracelular.

Es importante resaltar que  $K_{trans}$  tiene diferentes interpretaciones fisiológicas dependiendo de factores tales como la permeabilidad y el flujo de sangre por el tejido de interés.

Como el modelo de Kety-Tofts describe, si una distribución homogénea del agente de contraste es asumida en ambos compartimentos, entonces el cambio de la concentración dentro del compartimento del tejido puede ser descrito como una ecuación diferencial lineal de primer orden [1] [2]:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans} \cdot C_p(t) - \frac{K^{trans}}{v_e} C_t(t),$$

**Ecuación 2-1: Modelo Kety-Tofts**

cuya solución es:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(u) \cdot e^{-(K^{trans}/v_e)(t-u)} du.$$

#### **Ecuación 2-2: Solución modelo Kety-Tofts**

Este modelo no tiene en cuenta que parte del tejido pueda contener espacio vascular, es decir, una región de tejido donde haya un vaso sanguíneo además del tejido tumoral. Sin embargo, esta fracción debe considerarse en muchos tipos de cáncer. Por lo tanto, la ecuación anterior ha sido modificada para incluir un tercer parámetro que refleje el espacio vascular ( $V_p$ ) como una parte del espacio de tejido y es descrita como:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(u) \cdot e^{-(K^{trans}/v_e)(t-u)} du + v_p C_p(t)$$

#### **Ecuación 2-3: Solución modelo Kety-Tofts incluyendo espacio vascular**

En una ecuación descrita de esta manera, si  $C_p(t)$  y  $C_t(t)$  son medidos, entonces los datos de las dos ecuaciones anteriores pueden ser introducidos en una función de ajuste de curvas para extraer valores estimados de  $K_{trans}$  y  $V_e$  (y  $V_p$ ) voxel por voxel, o en regiones de interés.

---

En esta ecuación  $C_p(t)$  se corresponde con la función de entrada arterial (AIF) que representa la variación en el tiempo de la concentración del contenido de agente de contraste en la sangre. En el apartado 2.3 se discutirá sobre la dificultad que supone obtener una caracterización válida de  $C_p(t)$  desde una imagen de DCE-MRI.

Un punto a tener en cuenta cuando se lleva a cabo el proceso de análisis cuantitativo de DCE-MRI es que diferentes esquemas de optimización pueden dar como resultado diferentes parámetros estimados, por lo que dentro del mismo estudio, todos los análisis deben realizarse con la misma ecuación de referencia.

De los tres tipos de análisis de DCE-MRI, el cuantitativo es el que tiene mayor correlación con la fisiología subyacente y es el que ha monitorizado tratamientos contra el cáncer satisfactoriamente.

Este método será el que se utilizará en este proyecto.



## 2.3 Función de entrada arterial (AIF)

Como adelantábamos en el apartado anterior, para la correcta resolución de los modelos DCE-MRI cuantitativos es necesario determinar la función de entrada arterial (AIF) que permita calcular la variación con el tiempo de la concentración del contenido de agente de contraste en la sangre,  $C_p(t)$  [3][14]. La curva de intensidad de señal asociada a la AIF está caracterizada por una brusca llegada de AC, seguido por un pico de corta duración y el posterior período relajación. Debido a que las cinéticas de AIF son mucho más rápidas que las cinéticas del tejido, a menudo es difícil optimizar la resolución temporal necesaria para conseguir no sólo una buena caracterización de la AIF, sino también para obtener una resolución espacial y una relación señal a ruidos adecuadas en las medidas de las cinéticas de un tumor [14]. Adicionalmente, la localización de regiones en las que se pueda caracterizar la AIF no siempre coincide en la adquisición de imágenes con el campo de visión necesario para extraer los datos de cinética dentro de un tumor.

Por otra parte, en las bases de datos utilizadas en este proyecto de cerebros de ratas, que por su naturaleza, son de un volumen pequeño, resulta imposible localizar una vena aislada.

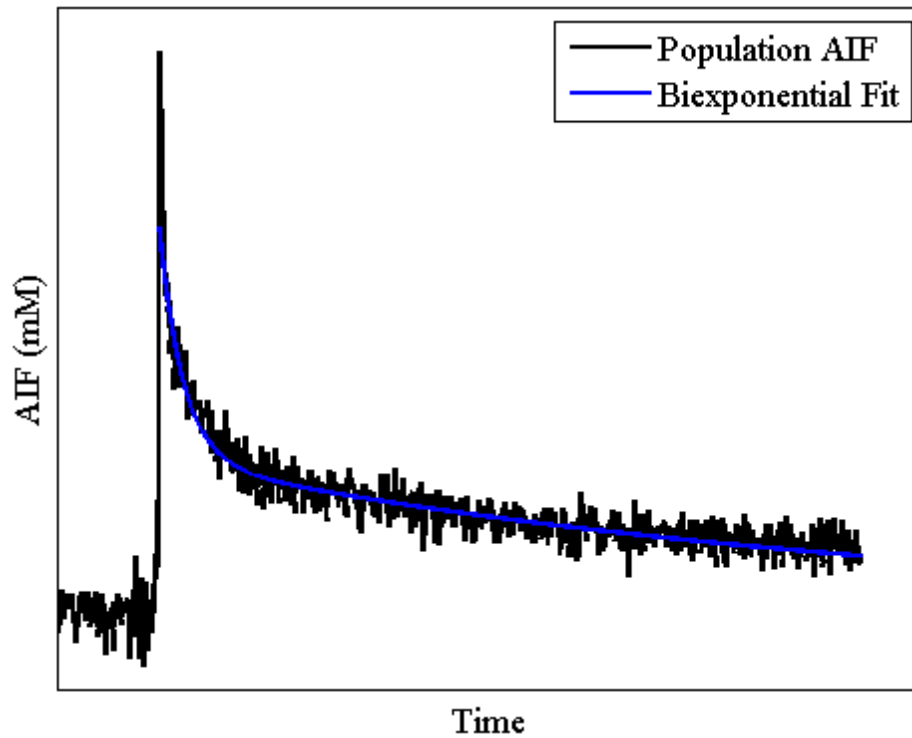
---

Para solventar este problema se ha decidido usar como AIF la ecuación y valores de referencia publicados en la literatura científica [3]:

$$C_p(t) = D (a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t})$$

### **Ecuación 2-4: Ecuación para ajuste biexponencial de AIF**

Donde  $D = 0.1 \text{ mmol/kg}$ ,  $a_1 = 3.99 \text{ kg/l}$ ,  $a_2 = 4.78 \text{ kg/l}$ ,  $m_1 = 0.144 \text{ min}^{-1}$  y  $m_2 = 0.0111 \text{ min}^{-1}$  (Weinmann et al. 1984; Tofts and Kermode 1984)



**Figure 2-7:** AIF típico en un ratón. La línea negra representa el AIF promedio obtenido de un conjunto de AIF obtenidos en ratones. Nótese que la rapidez con la que se alcanza el pico máximo. La línea azul muestra un ajuste biexponencial estándar a la parte de lavado de la curva. Figura tomada de [2].

## 3 Diseño

---

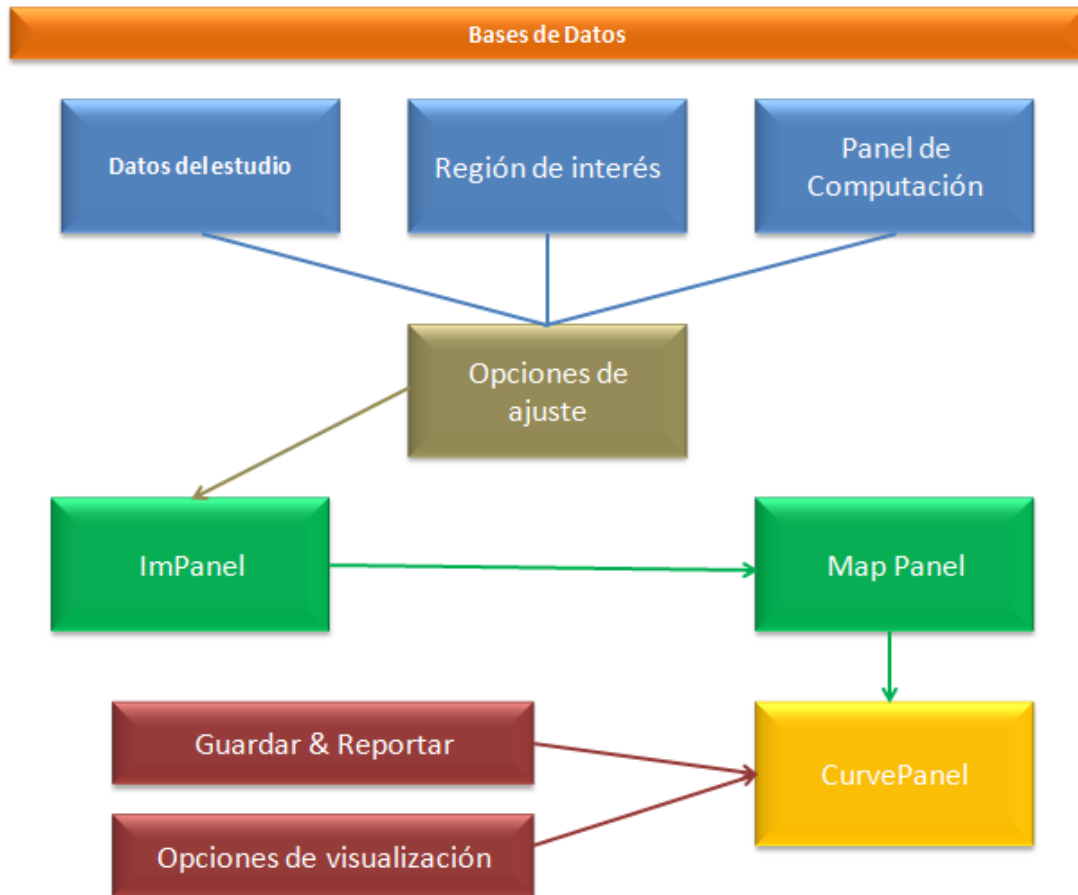
### 3.1 Introducción

El objetivo de este capítulo es analizar y exponer el diseño del software desarrollado en este proyecto. El desarrollo del software se hace a petición del Laboratorio de Imagen y Espectroscopia por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Albert Sols” del CSIC. La herramienta no tiene como fin el diagnóstico sino estudiar la eficacia de métodos de análisis de resonancia magnética a través de la obtención de mapas de  $K_{trans}$ .

Cada uno de los elementos de los que se compone el software así como las bases de datos de las que se disponen son descritos a continuación.

### 3.2 Esquema principal, requisitos y funcionalidades del software desarrollado

Los elementos principales de los que se compone el software son los siguientes:



**Figura 3-1:** Esquema de unidades funcionales del software

En la figura anterior se muestran todas las unidades funcionales del software. Cada unidad se ha diseñado en base a los requerimientos de los investigadores del CSIC. En los próximos puntos se explican cada una de ellas.

#### 3.2.1 Bases de datos

Las bases de datos que se utilizan en el proyecto son imágenes DCE-MRI de T1 (tiempo de relajación longitudinal) de cerebro de ratas a las que se les ha inoculado un tumor. Las imágenes son obtenidas de manera experimental en un laboratorio y proporcionadas por el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Albert Sols” del CSIC. Cada base de datos contiene imágenes de diferentes secciones o cortes del cerebro antes, durante y después de la inyección del agente de contraste. El número de cortes o

secciones y el número de imágenes por corte debe ser conocido por el usuario. Como se verá en secciones posteriores, estos y otros parámetros serán introducidos por el usuario al comienzo de cada estudio

Cada base de datos proporciona imágenes de una misma rata en diferentes estados de evolución del tumor: pequeño (poco días después la inoculación del tumor) y grande (varios después de la inoculación del tumor). Como se analizará en el capítulo 5 de resultados, es importante conocer la evolución en la agresividad de un tumor según el estado de desarrollo del mismo.

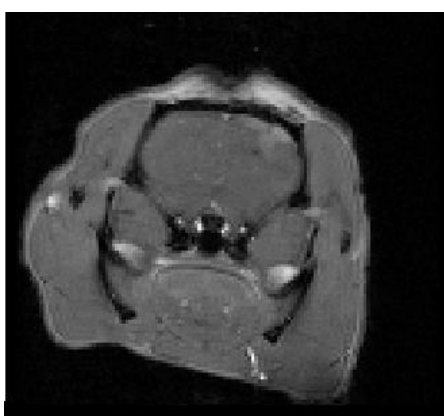
Las bases de datos utilizadas para el testeo del software son un total de 4:

NOMBRE	TAMAÑO TUMOR	# CORTES	#TIEMPOS	# TOTAL IMÁGENES
RATA 0	PEQUEÑO	28	15	420
RATA 0	GRANDE	28	15	420
RATA 4	PEQUEÑO	5	50	250
RATA 4	GRANDE	5	50	250
RATA 5	PEQUEÑO	5	50	250
RATA 5	GRANDE	5	50	250
RATA 9	PEQUEÑO	8	50	400
RATA 9	GRANDE	8	50	400

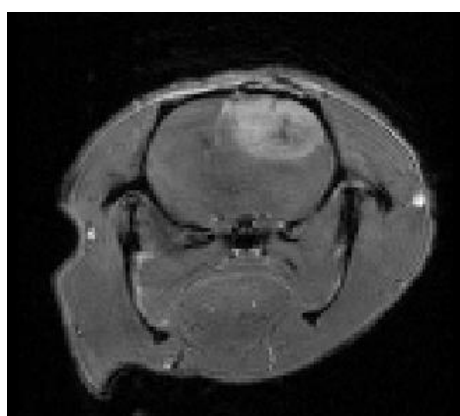
**Tabla 3-1:** Bases de datos usadas en el estudio

Cada base de datos se compone de imágenes de cada corte en el primer tiempo de adquisición y a continuación todas las imágenes de cada corte en el siguiente tiempo de adquisición, así hasta completar el total de tiempos medidos.

Un ejemplo de las imágenes de la base de datos de la Rata 4 es el siguiente:



**Figura 3-2:** Rata 4 Tumor Pequeño



**Figura 3-3:** Rata 4 Tumor Grande

Las bases de datos se proporcionan como archivos DICOM. El formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) es el estándar reconocido mundialmente para el intercambio de imágenes médicas, pensado para el manejo, almacenamiento, impresión y transmisión de imágenes médicas.

Para cada imagen de la base de datos, el formato DICOM proporciona una tabla con información útil y una matriz que contiene el valor de cada pixel de cada imagen por sección en una escala de grises de 16 bits.

La información proporcionada por el archivo DICOM es la siguiente:

- Información sobre archivo: Nombre del archivo, fecha de adquisición y tamaño del archivo.
- Información sobre el formato de la imagen: Resolución (Alto x ancho), escala de color y profundidad de bit (16 bits).
- Información sobre la adquisición: “Repetition time” e “Instance number”.
- Otros datos de interés.

infoDCM[1,1].info <1x1 struct>	
Field ▲	Value
Filename	'C:\Alvaro\Universidad\PFC\DCE\DCE\GRANDES\B120313_AMOR_S0613_rata4.3_190213_E4_P1_2.16.756.5.5.100.3611295486.233...
FileModDate	'14-mar-2013 11:12:41'
FileSize	34296
Format	'DICOM'
FormatVersion	3
Width	128
Height	128
BitDepth	16
ColorType	'grayscale'
FileMetaInformationGroupLength	194
FileMetaInformationVersion	[0;1]
MediaStorageSOPClassUID	'1.2.840.10008.5.1.4.1.1.4'
MediaStorageSOPInstanceUID	'2.16.756.5.5.100.3611295486.23316.1363087743.52.0'
TransferSyntaxUID	'1.2.840.10008.1.2.1'
ImplementationClassUID	'1.2.276.0.7230010.3.0.3.5.4'
ImplementationVersionName	'OFFIS_DCMTK_354'
ImageType	'ORIGINAL\PRIMARY\OTHER'
InstanceCreationDate	'20130314'
InstanceCreationTime	'111610'
SOPClassUID	'1.2.840.10008.5.1.4.1.1.4'

**Figura 3-4** Captura de la información obtenida de un archivo DICOM

## **3.2.2 Implementación del software**

### **3.2.2.1 Entorno de programación usado**

El software que se presenta en este PFC ha sido desarrollado usando MATLAB®. MatLab proporciona un entorno interactivo y un potencial analítico en tratamiento de imágenes y ajustes de ecuaciones que se ajusta perfectamente a las necesidades de este proyecto. Asimismo, en el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Albert Sols” del CSIC están familiarizados con el entorno gráfico que proporciona MatLab.

Otro de los factores con peso la elección de MatLab fue el hecho de que dicho lenguaje posee toolboxes y funciones que facilitan la implementación del software, como las necesarias para la representación gráfica, o las funciones de lectura/escritura de archivos DICOM [17], formato estándar en el que están las bases de datos utilizadas por el grupo de investigación.

El resultado de la lectura en MatLab de las imágenes de la base de datos es un conjunto de matrices asociadas a dichas imágenes. Cada uno de los pixels de la imagen se traduce en un valor de escala de grises de 16 bits (65536 valores en total), transformando la imagen en una serie de valores agrupados en una matriz. MatLab desarrolla todo su potencial operativo en el cálculo matricial, así como en su posterior representación gráfica.

### **3.2.2.2 Implementación y esquema de programación**

Una vez seleccionado MatLab como lenguaje en el que desarrollar el proyecto, este apartado explica la organización o esquema de implementación de la programación del software.

Como requisito imprescindible, el software requiere de la interacción de un usuario ajeno a conocimientos de programación o informática. Para facilitar el uso de la herramienta se ha implementado una interfaz gráfica sencilla e intuitiva.

MatLab aplica el concepto de figura como entidad programable. En esta figura es donde se ubican todos los elementos interactivos y todos los paneles que muestran la información útil, ya sea en formato de imagen o gráfica de datos [17].

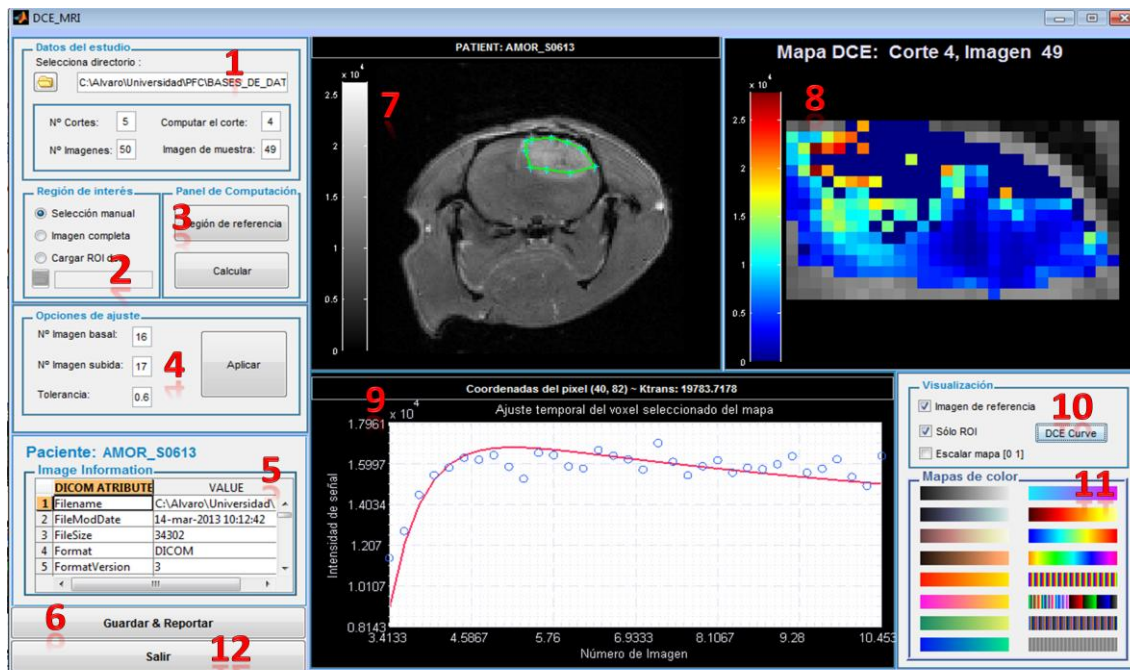


Figura 3-5: Panel interactivo del software desarrollado

El diseño de la interfaz gráfica consta de:

- Paneles: Elementos gráficos donde se muestra información y/o se solicita al usuario. Los paneles de la interfaz gráfica son los siguientes:
  - 1. toolPanels:** Paneles dónde el usuario introduce datos o selecciona las opciones de bases de datos, ajuste o visualización. Tipo de “toolPanels”:
    - **Datos del estudio:** Selección de la base de datos y sus características.
    - **Región de interés:** Selección de la región de interés en las que el usuario podrá elegir entre una selección manual, la imagen completa o cargar una región de interés desde una ubicación del ordenador.
    - **Panel de computación:** Consta de tres botones de acción “Región de referencia”, “ROI” y “calcular”. Al pulsarlo se aplicará la selección de la región de interés para obtener un  $K_{trans}$  relativo (se explicará en el capítulo de desarrollo el concepto de  $K_{trans}$  relativo), se aplicará la selección de la región de interés o se procederá al cálculo del parámetro  $K_{trans}$  en la región de interés respectivamente.
    - **Opciones de ajuste:** El usuario introduce los parámetros de número de imagen basal, número de imagen de subida ( del



agente de contraste) y la tolerancia del ajuste . (Todos estos conceptos se tratarán en el capítulo 4 de desarrollo)

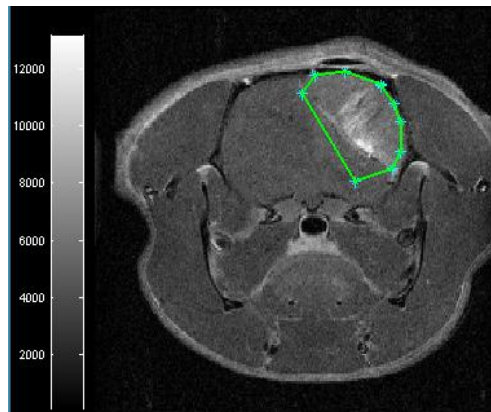
5. **infoPanel:** Panel donde se visualiza la información sobre la base de datos escogida.
  7. **imPanel:** Panel donde se muestra la imagen de la base de datos de la que se quiere seleccionar o bien la región de referencia o la región de interés (ROI).
  8. **mapPanel:** Panel donde se visualizan los diferentes valores del parámetro  $K_{trans}$  superpuestos sobre la imagen de la base de datos seleccionada.
  - 10 **Visualization Panel:** Panel donde se elijen diferentes opciones de visualización:
    - Selección de diferentes escalas o mapas de colores.
    - Selección entre visualizar sólo la región de interés o superponerla con la imagen de la base de datos seleccionada a modo de referencia.
  9. **Curve Panel:** Panel dónde muestra el ajuste y la curva de evolución temporal de cualquier pixel seleccionado por el usuario. Asimismo en este mismo panel, se seleccionan opciones de ajuste
- Botones de acción: Elementos gráficos a los que tras ser pulsados, el software ejecuta una rutina o acción. Son los siguientes:
    - a. **Región de referencia:** Permite al usuario seleccionar una región de la cual extraer un  $K_{trans}$  de referencia.
    - b. **ROI:** Permite al usuario seleccionar la región de interés a analizar.
    - c. **Calcular:** Se procede a la representación gráfica de los valores de  $K_{trans}$ .
    - d. **Aplicar:** Guarda las opciones de ajuste seleccionadas en el panel **Opciones de ajuste**.
    - e. **DCE\_Curve:** Al pulsarlo el usuario puede seleccionar un pixel del **mapPanel** y se mostrará en el **curvePanel** la evolución temporal de ese pixel, su ajuste y su valor de  $K_{trans}$ .
    - f. **Guardar & Reportar:** Guarda todos los datos del estudio.
    - g. **Salir:** Permite salir de la aplicación.

De entre estos elementos que permiten interactuar al usuario, hay en concreto dos cuyo diseño ha sido creado específicamente a propuesta de los investigadores del CSIC.

El panel de opciones de ajuste pregunta al usuario sobre tres parámetros: tiempo basal, tiempo de subida y tolerancia.

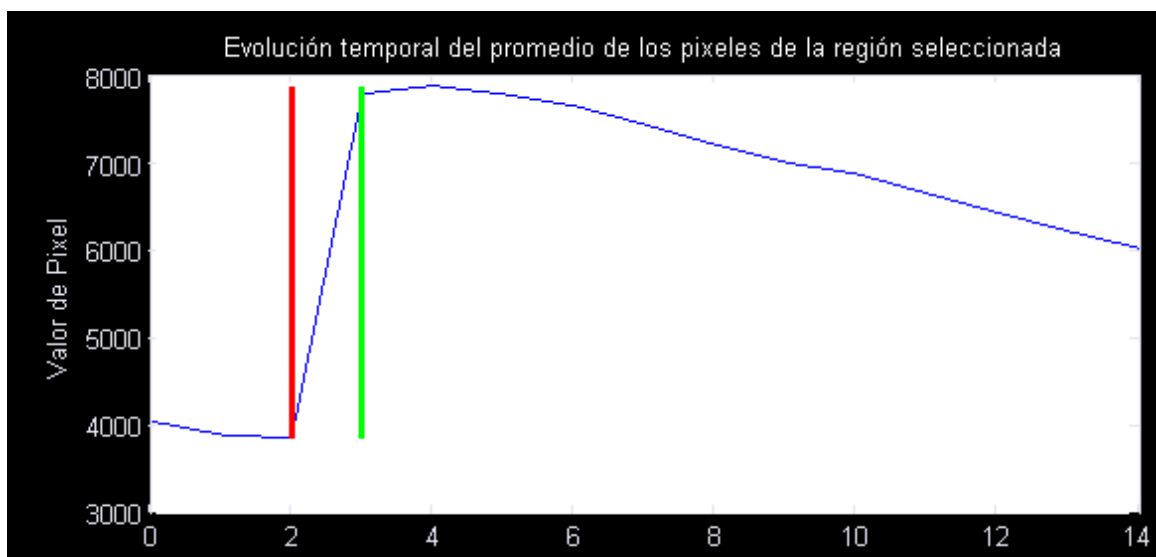
El tiempo basal se refiere al número de imagen dentro de la adquisición de imágenes de un corte que corresponde al momento en que se ha inyectado el contraste.

El tiempo de subida corresponde al número de imagen a partir del cual el contraste entra en el tejido lo que supone un incremento de la intensidad de señal, que en una gráfica de evolución temporal, es equivalente a una subida.



**Figura 3-6:** Ejemplo de región de interés.

Es imprescindible que estos datos se introduzcan por el usuario al elegir una región de interés.



**Figura 3-7:** Evolución temporal de la ROI de la figura 3-5.

En esta figura se muestra una región de referencia de la Rata 0 Grande de todo el tumor. Se puede observar en su evolución temporal que en el instante 2 es cuando empieza a subir la intensidad de señal, por tanto es el momento en el que llega a esa

región el agente de contraste (Tiempo Basal) y en el tiempo 3 es el momento en el que el agente de contraste penetra en el tejido aumentando su intensidad de señal (tiempo de subida).

El tercer elemento del panel de opciones de ajuste es la tolerancia que se refiere a un valor entre 0 y 1 y está relacionada con el tipo de ajuste utilizado que se detallará en el capítulo 4.

El tercer elemento cuyo diseño se ha hecho a medida según los requerimientos de los investigadores del CSIC es el botón “Guardar & Salir”.

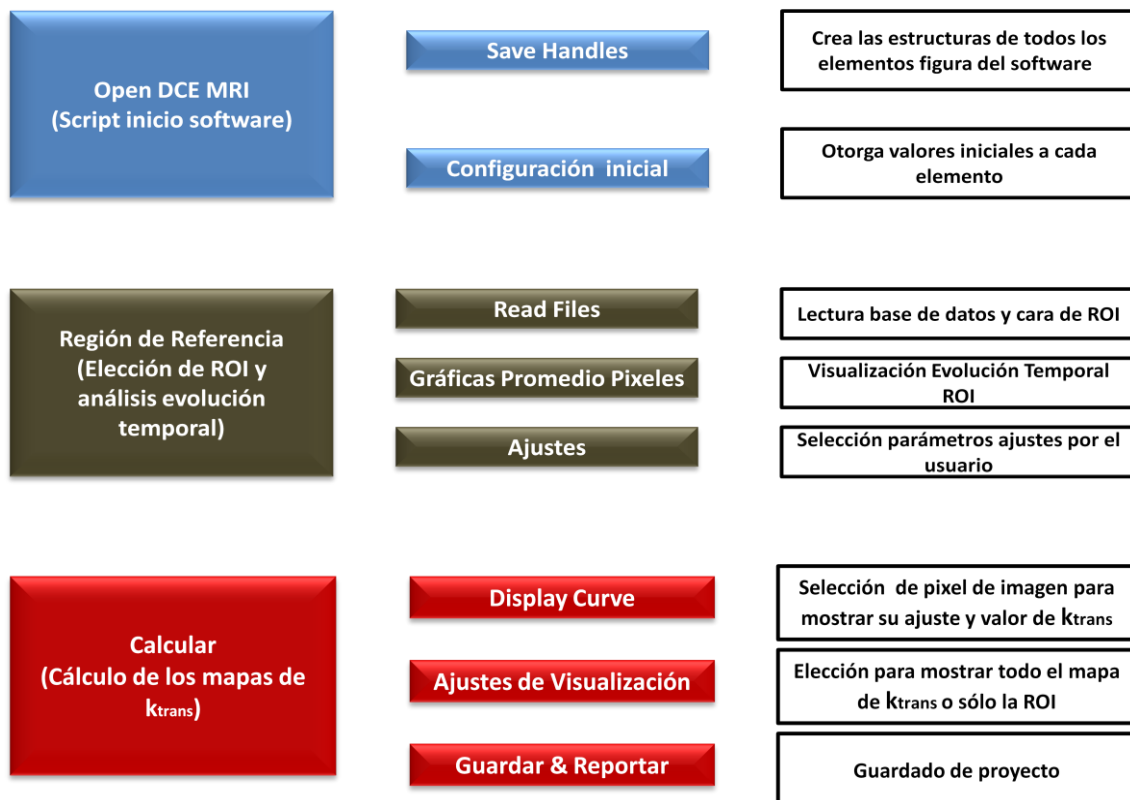
Este botón guarda tanto la imagen de la ROI como el mapa de  $K_{trans}$ , en dos archivos “.tiff”, que son legibles por el software “ImageJ”. Software usado habitualmente por los biólogos para la pre-visualización de las bases de datos.

Además también guarda una hoja Excel con los valores de las coordenadas de cada pixel y su correspondiente  $K_{trans}$  de cada uno de los pixels seleccionados de la región de interés. Asimismo, se completan estos archivos, con un archivo “info.txt” que contiene una referencia de todos los archivos guardados.

Cada uno de los elementos de la interfaz gráfica y su ejecución se sustentan como hemos dicho en MatLab.

La interfaz gráfica consta de un “script” o función principal donde se define la entidad o “figura” que contiene todo el programa. Este script recibe el nombre de “DCE-MRI”. A su vez cada uno de los elementos que conforman la interfaz gráfica y sus respectivos “scripts” son llamados desde “DCE-MRI”. Así por ejemplo, el panel “infoPanel” está definido mediante un script con el mismo nombre que ejecuta, a nivel de programación, la funcionalidad de este panel. Todos los datos que aporta cada uno de los paneles o botones de acción a través de su script correspondientes son guardados y compartidos en una estructura de datos llamada “handles”. Esta estructura es inherente a la creación de la figura. No obstante, mediante el script “savehandles” se definen en la estructura todos los elementos que tendrá la figura “DCE-MRI”.

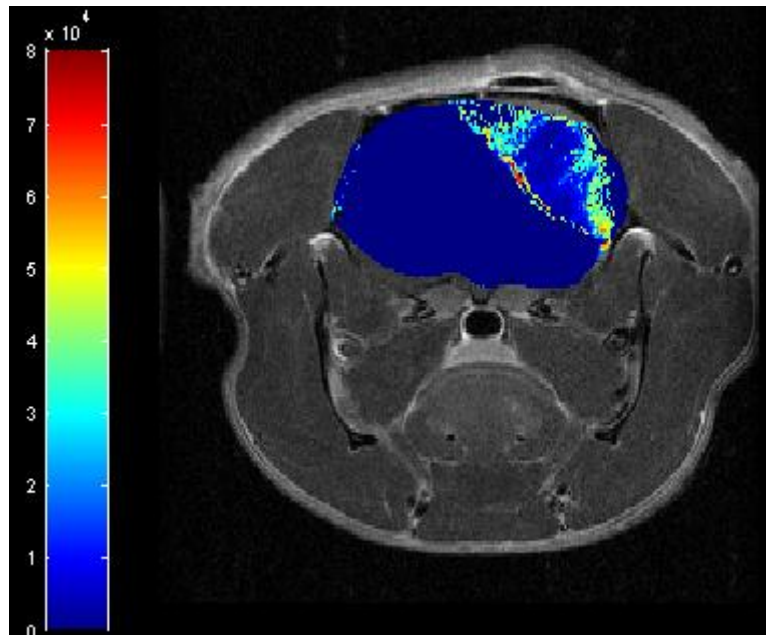
En el siguiente esquema se muestra con más detalle cada uno de los scripts y su funcionalidad:



**Figura 3-8:** Esquema general de scripts del software

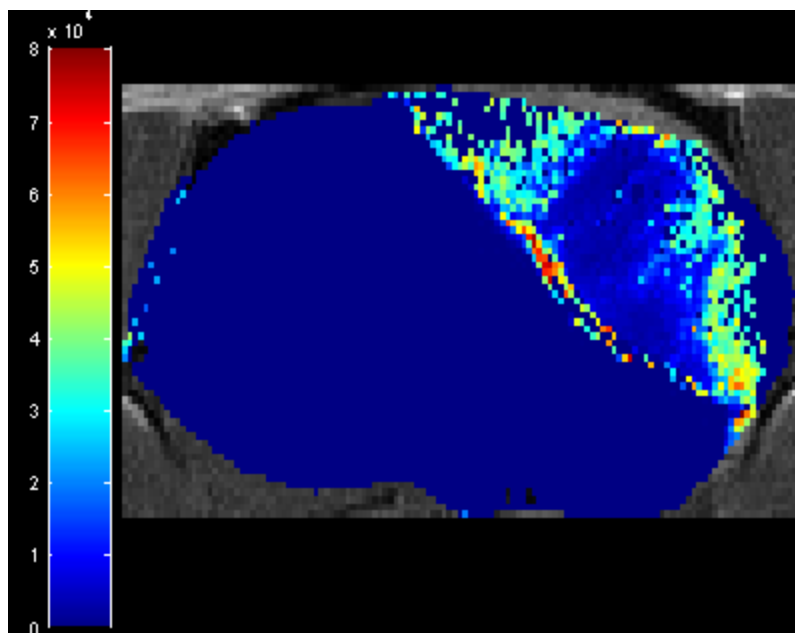
### 3.2.2.3 Visualización gráfica

Una de las funcionalidades que aporta el programa desarrollado es la exposición de resultados de manera gráfica. El objetivo es que el usuario pueda realizar la interpretación de los resultados de manera rápida y sencilla. En el caso particular que nos atañe, el estudio del parámetro  $K_{trans}$  en las diferentes regiones del cerebro, la visualización gráfica aportada por este programa, proporciona al usuario un mapa de los valores de  $K_{trans}$ . Es decir, mapea unos valores de  $K_{trans}$  a una escala de valores determinada. Por ejemplo, unos valores de  $K_{trans}$  altos pueden ser representados con un color cálido como el rojo y los valores más bajos con un color frío como el azul. Los valores intermedios se mapean a colores entre fríos y cálidos. La siguiente figura es un ejemplo de este mapeo:



**Figura 3-9:** Ejemplo de mapa de  $K_{trans}$

Por otro lado, el programa permite que el usuario pueda seleccionar ampliar la imagen de referencia mapeado a la escala de colores que haya sido seleccionado previamente. Con este efecto zoom, el usuario podrá elegir más fácilmente un pixel de interés de la imagen para conocer su valor concreto de  $K_{trans}$  y analizar su evolución temporal y ajuste.



**Figura 3-10:** ROI ampliada del mapa de  $K_{trans}$

### 3.2.2.4 Requisitos de usabilidad y ayuda al usuario

Aunque el usuario objetivo es un experto en el estudio de perfusión en resonancias magnéticas, a priori no tiene que serlo en programación o uso de software. Por ello, en toda la implementación se ha tenido en cuenta el hecho de que el usuario puede equivocarse o hacer un uso incorrecto de la herramienta. El software hace notar al usuario si éste ha introducido algún dato incorrectamente mediante pantallas emergentes, le sugiere una posible solución y le permite continuar con la interacción de la interfaz gráfica.

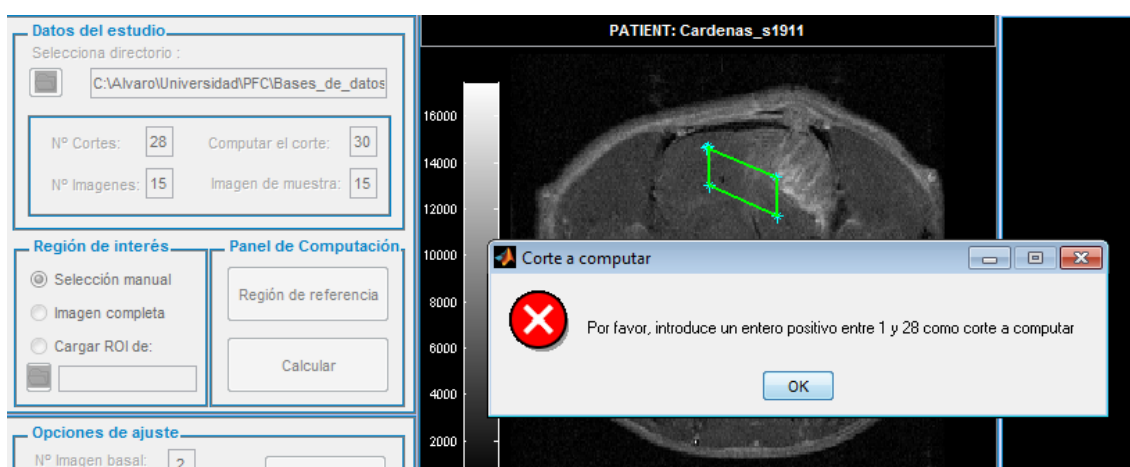


Figura 3-11: Mensaje de ayuda al usuario

### 3.2.3 Resumen analítico de la función

Como ya sabemos, la funcionalidad principal del programa es la de aportar/calcular unos valores conocidos como  $K_{trans}$  que se obtienen tras ajustar una función matemática a la evolución temporal de un pixel (voxel). Pero, ¿qué función usar para el ajuste? La función a ajustar es la siguiente:

$$C_t(t) = K_{trans} [C_p(t) \otimes e^{-k_{ep}t}]$$

Ecuación 3-1: Modelo Kety-Tofts estándar

donde  $K_{trans}$  que es el valor a ajustar, que representa la transferencia de volumen constante entre el espacio de plasma y el espacio de tejido,  $C_p(t)$  es el arterial input function (AIF) y  $k_{ep}t$  es la fracción de volumen extravascular-extracelular. Esta función corresponde al modelo Kety-Tofts estándar.

Los elementos de la función de ajuste, así como el proceso/diseño/elección de los mismos se detallan a continuación:

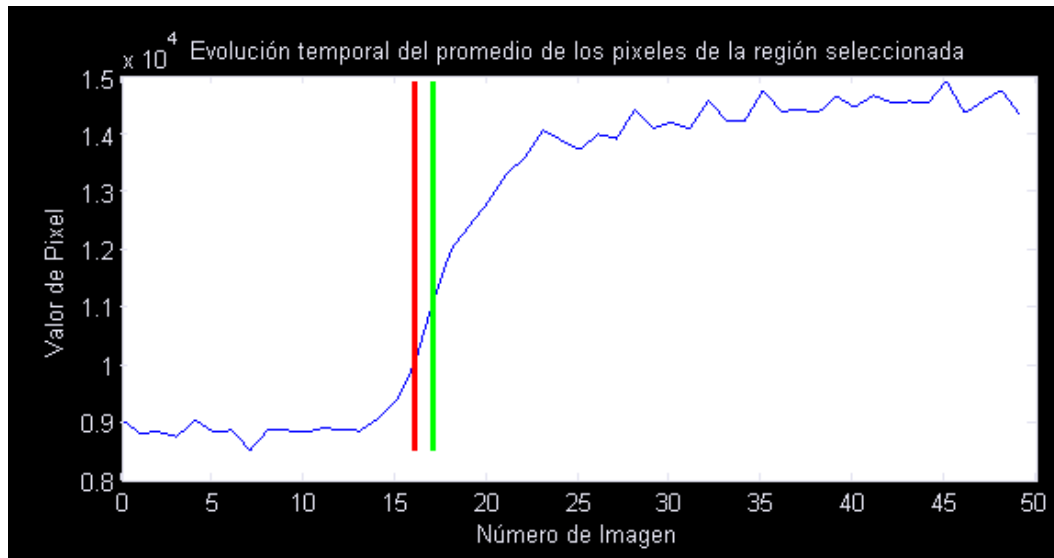
1. **Conversión de la intensidad de señal en concentración de ajuste de contraste:** Este paso ha sido obviado dado su gran complejidad. Se propone como futuros pasos a una posible continuación de este proyecto. Para este proyecto se utilizará la intensidad de señal obtenida como los valores de pixel ofrecidos por cada imagen de las bases de datos.
2. **AIF: Función arterial de entrada  $C_p(t)$ .** Este elemento de la ecuación se podría obtener mediante la selección manual de una región en una imagen de la base de datos. El usuario objetivo tiene los conocimientos necesarios como para saber dónde encontrar una arteria. Sin embargo, las imágenes de las bases de datos, no poseen la resolución suficiente como para que la selección de la arteria se adecuada, con lo que se hace imposible la selección de la misma. Afortunadamente, existen en la literatura científica relacionada, modelos de AIF basados en muchos estudios de análisis cuantitativo de DCE-MRI. La ecuación AIF usada en este proyecto es:

$$C_p(t) = D (a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t})$$

**Ecuación 3-2:** Modelo Weinmann

Donde,  $D = 0.1 \text{ mmol/kg}$ ,  $a_1 = 3.99 \text{ kg/l}$ ,  $a_2 = 4.78 \text{ kg/l}$ ,  $m_1 = 0.144 \text{ min}^{-1}$  and  $m_2 = 0.0111 \text{ min}^{-1}$ , modelo propuesto por (Weinmann et al. 1984; Tofts and Kermode 1984);

Este modelo de AIF será introducido en el modelo Kety-Tofts estándar expuesto arriba. Sin embargo, los valores de  $m_1$  y  $m_2$  vienen expresados en  $\text{min}^{-1}$ , lo que quiere decir que la variable “t”, tiempo, también debe venir expresada en min. En nuestra base de datos, para cada corte, están disponibles imágenes desde antes, durante y después de la inyección del contraste. De esta manera, el total de imágenes por corte representa una evolución temporal de un corte. Podemos extraer un valor de un mismo pixel de todas las imágenes de un corte. No obstante, obtendríamos una evolución temporal como la siguiente:



**Figura 3-12:** Evolución temporal de un pixel de un mismo corte

El eje de abscisas, representa el número de imágenes por corte (en la figura 50 imágenes). Si queremos usar el modelo de AIF propuesto, necesitamos convertir este eje en un eje temporal, donde cada valor represente un tiempo exacto.

Para ello, usaremos un elemento que nos proporciona la estructura de datos DICOM: El “repetition time”. Este elemento proporciona el tiempo que tarda en ser adquirido una fila completa de cada imagen. Como también conocemos la resolución, por tanto, el número de filas y columnas de cada imagen, sólo tenemos que multiplicar el número de filas por el “repetition time” (expresado en ms) y obtendremos el tiempo total que se tarda en adquirir una imagen. De esta manera podremos “mapear” el eje de abscisas a un tiempo real, convirtiendo el modelo AIF en un modelo válido.

La operación a realizar es la siguiente:

$$\text{vector\_t} = (\text{vector\_abscisas} * \text{Número de filas en una imagen} * \text{repetition\_time}) / 60000$$

donde 60000 es el número de ms en un minuto. Por tanto, el vector de tiempos está en unidades de minutos.

3. **Ajuste de la función:** Una vez estimado el AIF, el siguiente paso consiste en ajustar la función en sí, es decir, encontrar los valores de  $K_{\text{trans}}$  que ajusten mejor el modelo de Kety-Tofts a la evolución temporal de cada pixel. Para ello se ha seguido el siguiente proceso usando la función `fminsearch`:



- fminsearch recibe como argumento la evolución temporal de cada pixel y la ecuación correspondiente al modelo de Kety-Tofts. Mediante un proceso iterativo, se parte de un valor inicial de  $K_{trans}$ , que se introduce en el modelo de Kety-Tofts, y este modelo es comparado a la evolución temporal.
- La comparación se realiza mediante el error cuadrático medio:

$$\text{error\_cuadratico\_medio} = \text{norm}(z-vy)^2$$

El valor absoluto de la diferencia entre la evolución temporal del pixel y la función ajustada elevada al cuadrado nos da la referencia de lo bueno que es el ajuste. La función fminsearch trata de encontrar el valor de  $K_{trans}$  que menor error cuadrático tenga.

- Se pasa a la siguiente iteración cambiando el valor de  $K_{trans}$  aplicado al modelo y se vuelve a calcular el error cuadrático medio. Este proceso se repite o bien hasta que se ha alcanzado el número máximo de iteraciones, o bien hasta que se ha encontrado un valor óptimo de  $K_{trans}$ . El número máximo de iteraciones en este software se fija en 1000.

## 4 Desarrollo

---

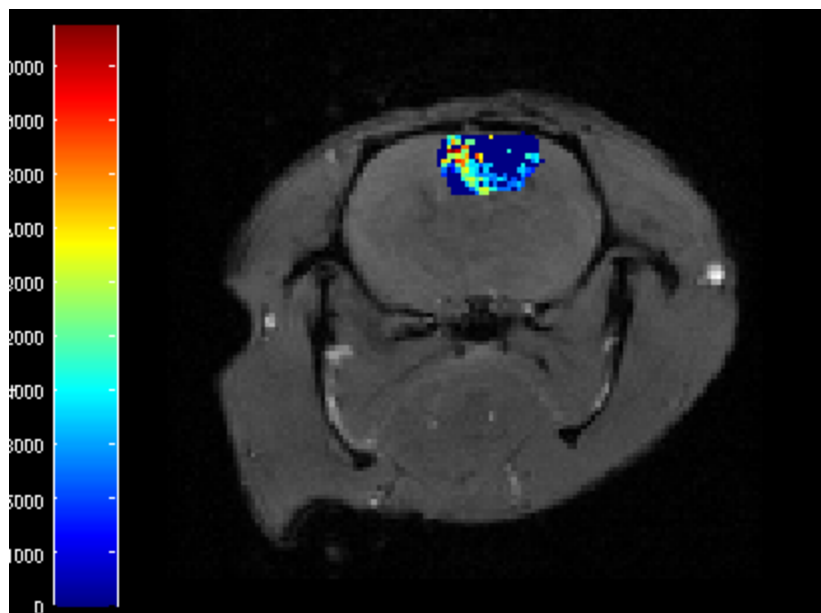
### 4.1 Introducción.

En este capítulo nos adentraremos, una vez claros los elementos del diseño así como la función analítica a usar, en una explicación de los pasos seguidos para el desarrollo de la aplicación y de las problemáticas y sus correspondientes soluciones.

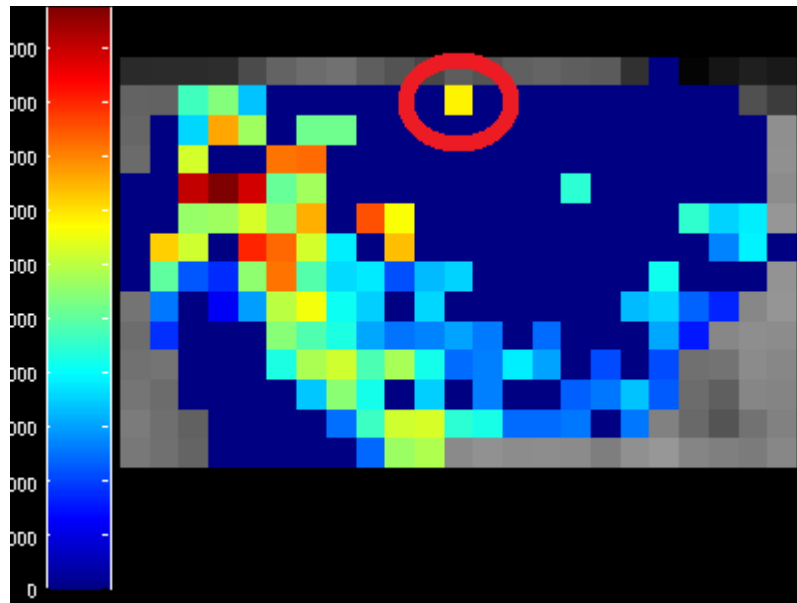
### 4.2 Ajuste de la función en un pixel.

El objetivo de esta sección es comprobar que el ajuste y los valores obtenidos de  $K_{trans}$  con los elementos de diseño y la ecuación de ajuste elegida son los correctos y esperados y en caso de encontrarnos con un resultado no esperado, mostrar las decisiones tomadas durante el desarrollo del proyecto.

El primer paso a realizar es ajustar la curva de intensidad de señal de un voxel, es decir, las intensidades en ese punto durante todo el tiempo de adquisición. Utilizaremos como ejemplo de la base de datos “Rata 4 Grande” la siguiente ROI:

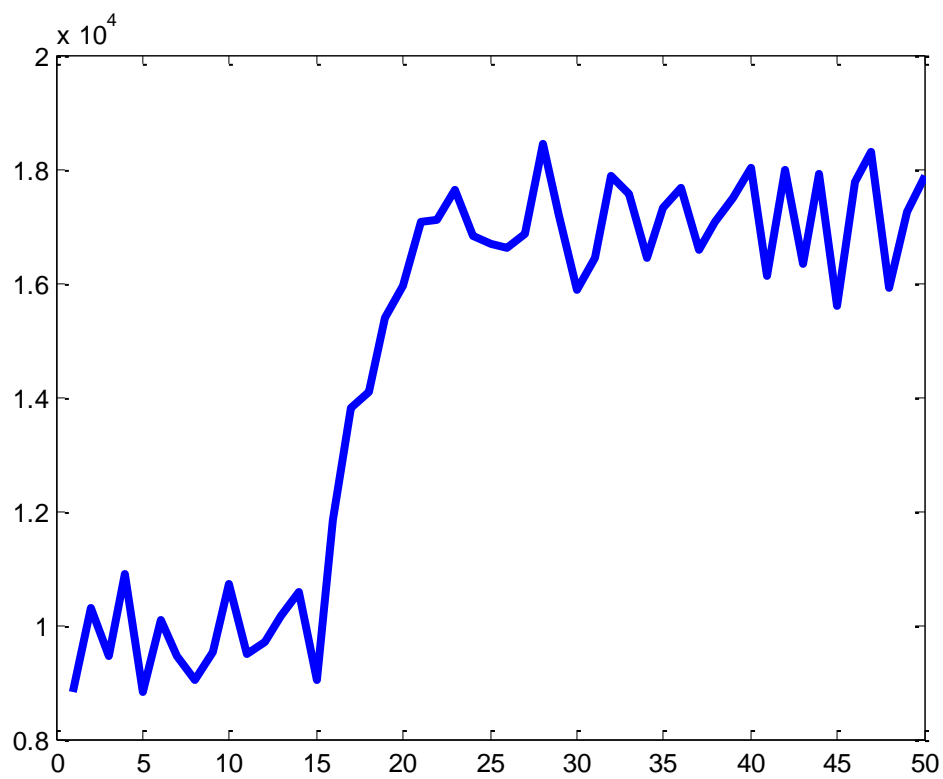


**Figura 4-1:** Ejemplo de mapa de  $K_{trans}$  (“Rata 4 Grande”)



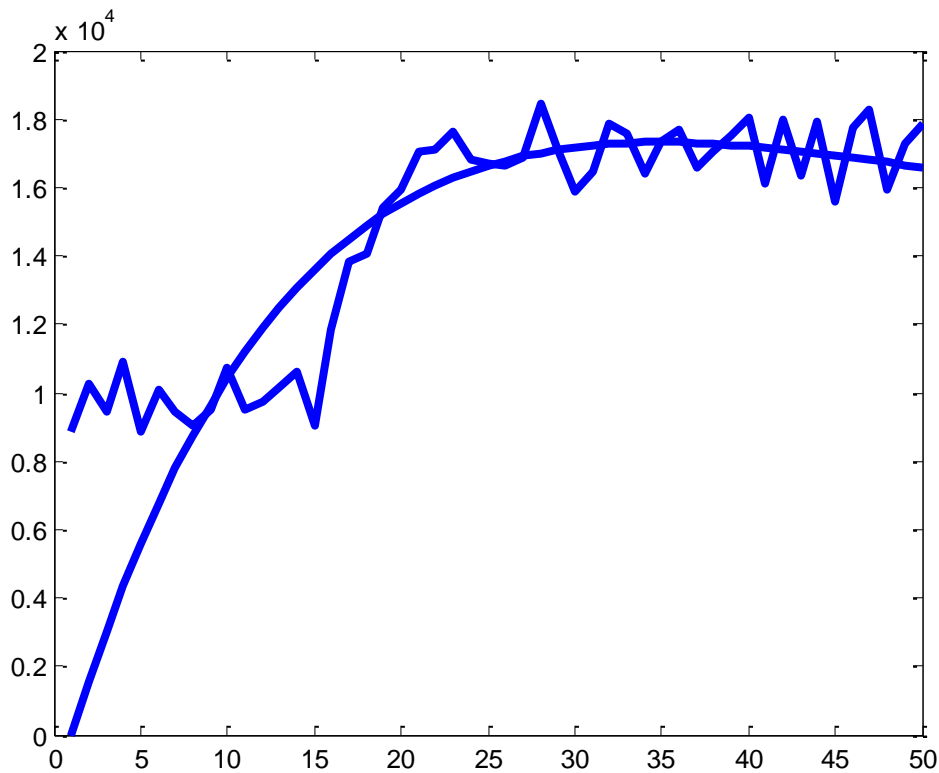
**Figura 4-2:** ROI ampliada del mapa de  $K_{trans}$  de la figura anterior

Dentro de esta región, seleccionamos un voxel, en concreto el voxel marcado con un círculo en la figura anterior.



**Figura 4-3:** Evolución temporal en el pixel seleccionado de la Figura 4.2

Como se puede apreciar en la figura, este pixel presenta una curva en la que a partir de la imagen número 16 comienza a inyectarse el agente de contraste y en la imagen 17 comienza la subida de intensidad de señal y desde la imagen 25 se llega al pico de intensidad de señal y se mantiene hasta que poco a poco el agente de contraste se diluye. El ajuste de esta curva es el siguiente:



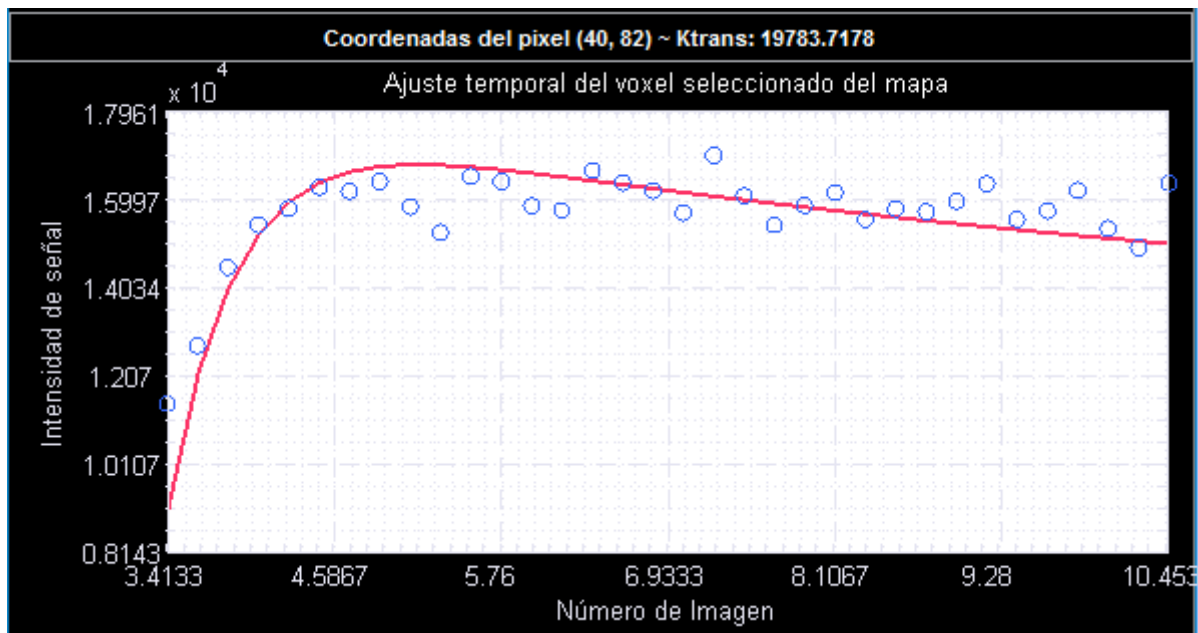
**Figura 4-4:** Ajuste de la figura de la evolución temporal pixel seleccionado de la figura 4.2

Se puede apreciar como el ajuste no es correcto. La curva es demasiado brusca en la subida y perjudica a la hora de que la función de ajuste funcione. También los valores iniciales, en los que el agente de contraste entra no aportan a la hora de verificar el comportamiento del tejido que engloba el pixel pero sí que afectan al ajuste.

Para subsanar esto, se decide que el ajuste se haga sobre las imágenes una vez ha entrado el agente de contraste.

Al instante en el cual la intensidad de señal se incrementa le hemos llamado “Tiempo de Subida”. También entra en juego el tiempo o instante justo antes de que entre el agente de contraste, al que hemos llamado “Tiempo Basal”.

Hacer una ajuste desde el “Tiempo de subida” lo hace mejor. A continuación se muestra el ajuste del mismo pixel con “Tiempo de subida” 17.



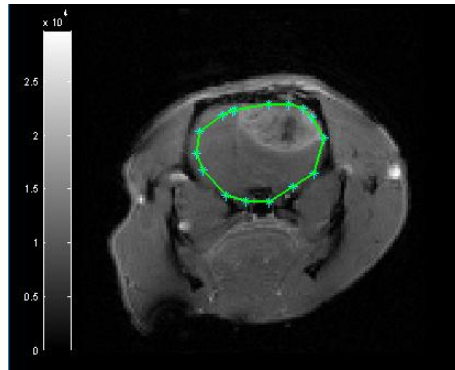
**Figura 4-5:** Ajuste pixel de figura 4.2 desde el Tiempo de subida

### 4.3 Identificación de Tiempo de subida del agente de contraste

Una vez claros los conceptos de “Tiempo de subida” y “Tiempo basal” y demostrado que el ajuste es mejor a partir del “Tiempo de subida” queda determinar para cada base de datos y dentro de cada base de datos, para cada corte, qué instante se corresponde con el “Tiempo de subida”.

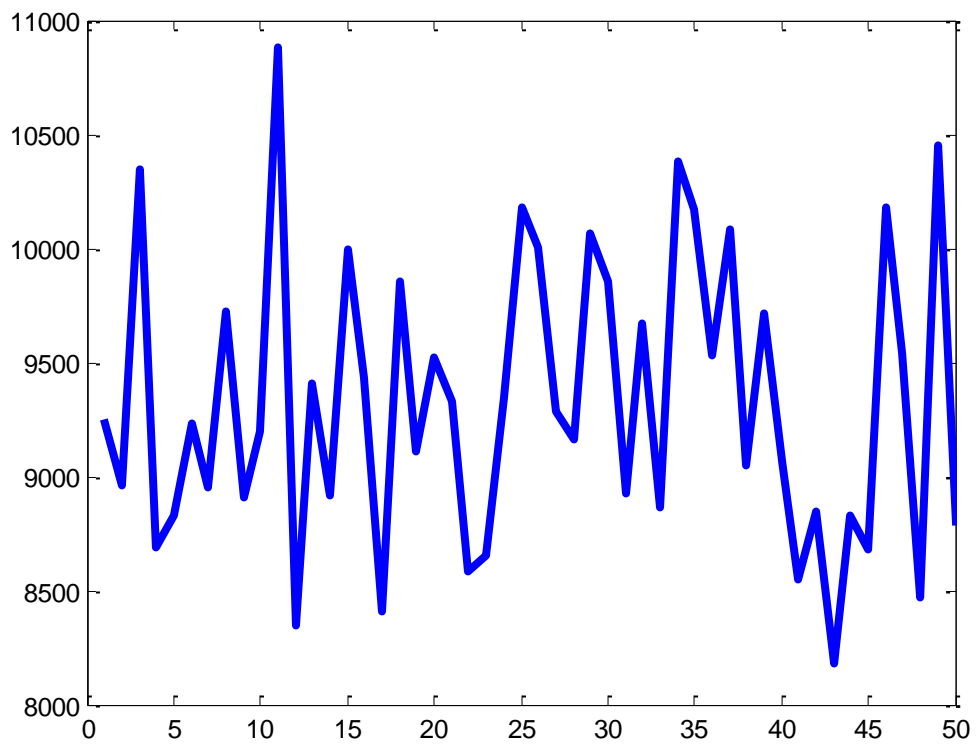
#### 4.3.1 Detección automática del tiempo de subida

A continuación se verá que no todos los pixels comparten el tiempo de subida, no existe un patrón único en la evolución temporal de los pixels. En la siguiente figura se selecciona una región de interés y se seleccionan tres pixels al azar para ver su evolución temporal:

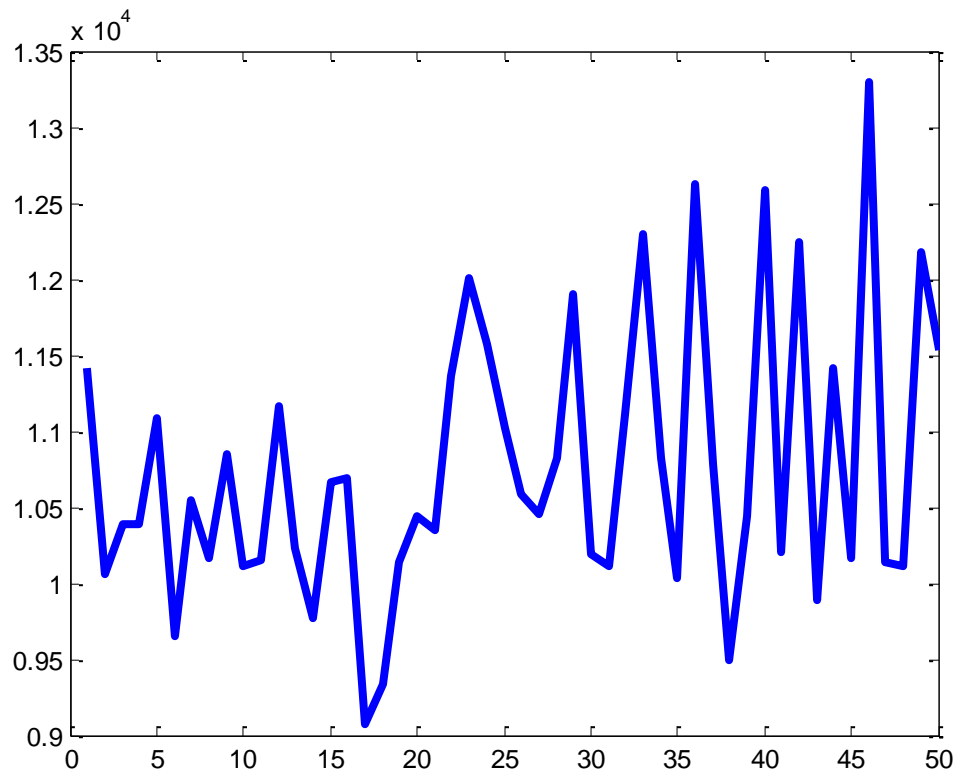


**Figura 4-6:** Rata 4 Grande, Corte 5, Imagen 49

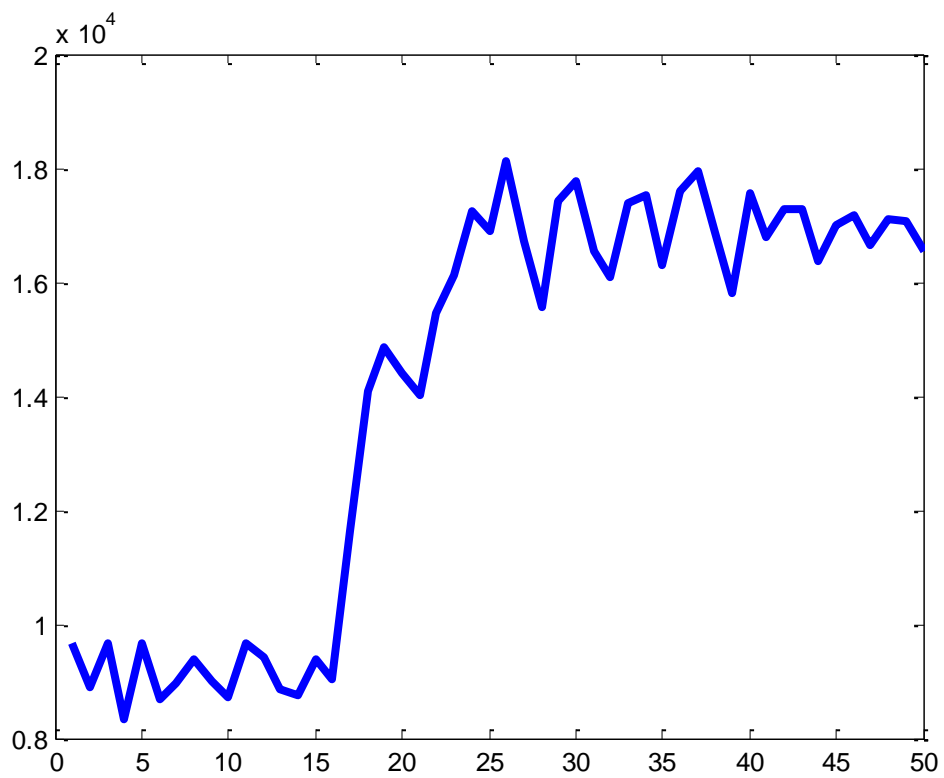
Pixels con ruido: Pixel del cerebro en el que no hay ninguna dinámica ni patrón asociado.



**Figura 4-7:** Evolución temporal de un pixel donde sólo hay ruido.



**Figura 4-8:** Evolución temporal de pixel de tumor con mucho ruido.



**Figura 4-9:** Evolución temporal de pixel de tumor con valores esperados.

Vemos con este ejemplo como tres pixels que están dentro de la región de interés tienen curvas muy diferentes. Debido a esto, se intenta evitará identificar de manera automática el momento exacto en el que entra el agente de contraste.

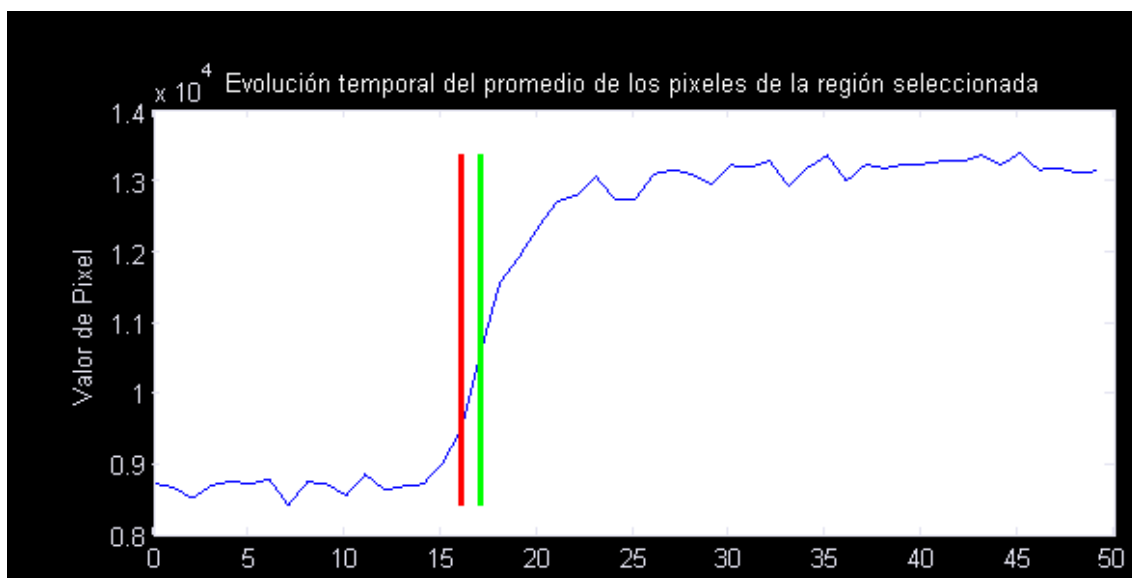
### 4.3.2 Evolución temporal de la ROI

Al ser una tarea compleja la detección automática del “tiempo de subida”, se modifica el diseño para que el usuario pueda introducir de manera manual el tiempo basal y el tiempo de subida, y se propone la identificación automática como una mejora en el apartado 6 de esta memoria:



**Figura 4-10:** Panel de opciones de ajuste de la interfaz gráfica

Para ayudar al usuario a identificar el número de imagen que corresponde a los tiempos buscados, el software muestra la evolución temporal de la intensidad promedio en la ROI seleccionada:



**Figura 4-11:** Evolución temporal de la intensidad promedio en una ROI elegida por el usuario

Esta gráfica muestra la evolución temporal de la intensidad promedio en la región de interés. Es importante destacar que el eje x corresponde con el número de adquisición



en la base de datos analizada y no su correspondiente equivalencia temporal. Es necesario que el usuario indique al software qué número de imagen (qué imagen de la secuencia del corte seleccionado) corresponde al Tiempo de subida y al Tiempo Basal. En el caso de la figura para la base de datos Rata 4 Grande el Tiempo Basal corresponde a la imagen 16 y el Tiempo de Subida a la imagen 17.

#### 4.4 Nivel de ajuste: filtrado por tolerancia

En el ajuste de la función hay pixels que se ajustan al modelo mejor que otros. Es decir, el error de ajuste a los valores de intensidad de señal durante el periodo en el que el agente de contraste está ya en el tejido puede ser mayor o menor dependiendo del pixel. En las siguientes figuras vemos el ajuste de varios pixels en el corte 5 imagen 49 de la Rata 4 Grande:

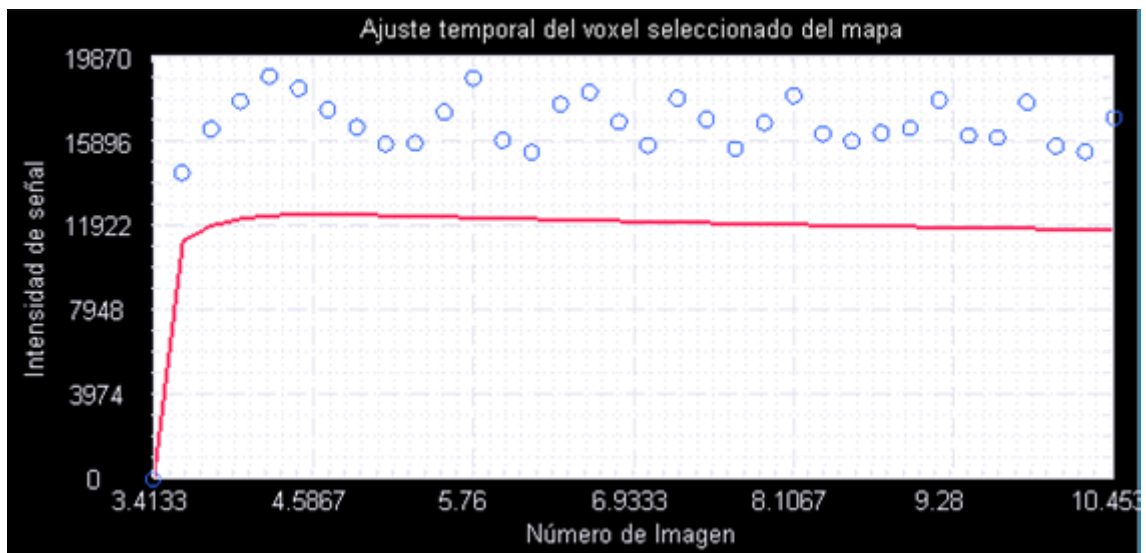
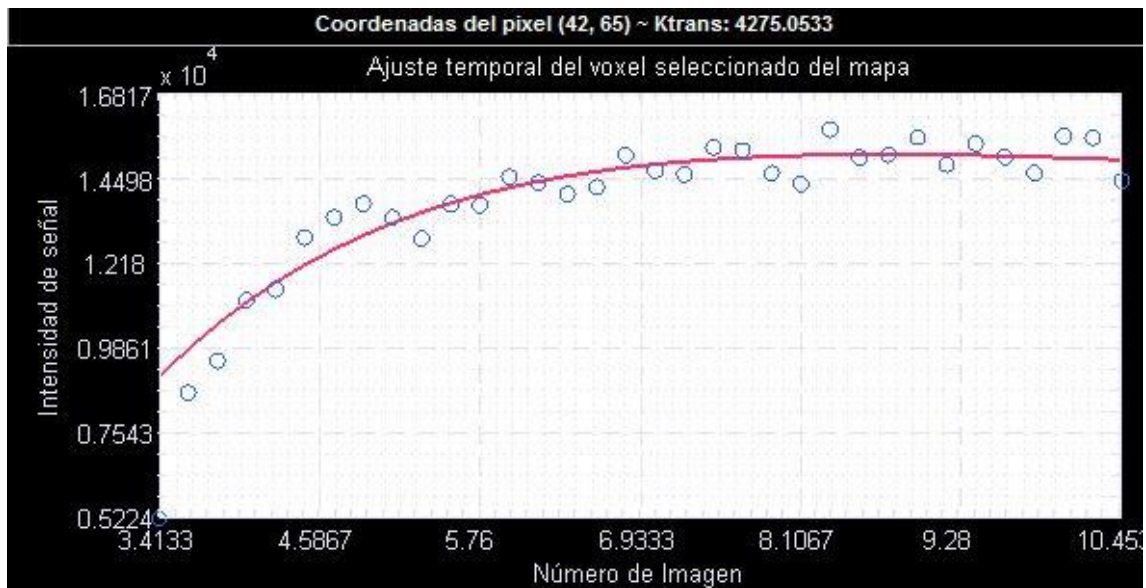
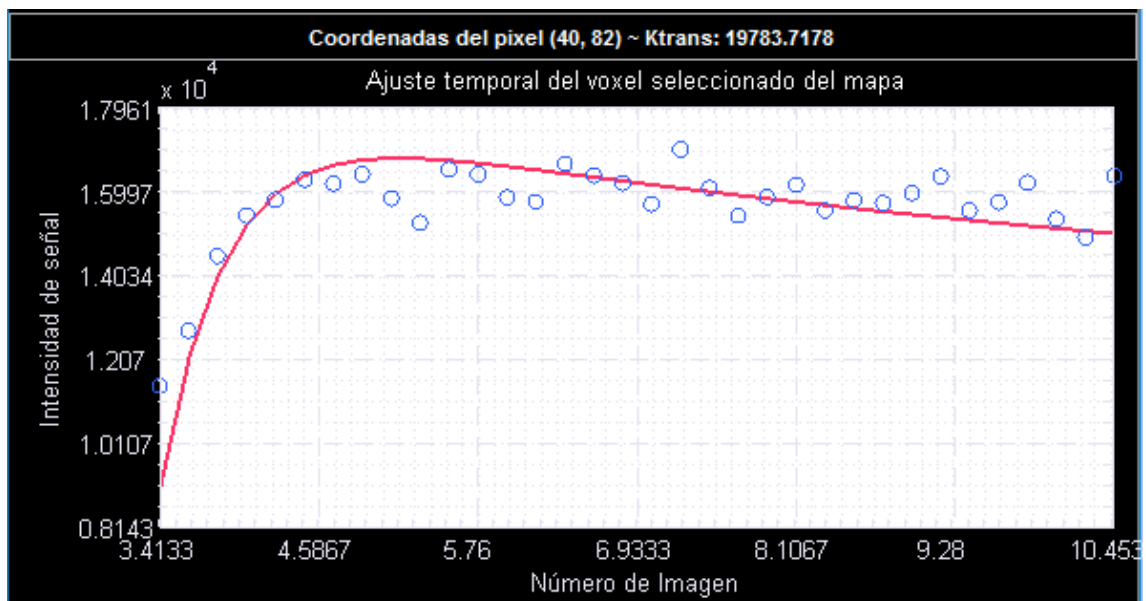


Figura 4-12: Ajuste del pixel (49,66) en “Rata Grande”



**Figura 4-13:** Ajuste del pixel (42,65) en “Rata Grande”



**Figura 4-14:** Ajuste del pixel (48,82) en “Rata Grande”

Se puede observar como la figura 4-12, correspondiente al pixel (41,63) tiene un mayor error de ajuste que los pixels de la figura 4-13 o 4-14.

Esto resulta crítico en el análisis, puesto que nos interesa filtrar los pixels donde haya habido un ajuste pobre, dado que el valor  $K_{trans}$  en ellos no será fiable al salir de ese ajuste.

Para detectar estos pixels y que no influyan en nuestra escala de colores, se introduce el concepto de filtrado por tolerancia.

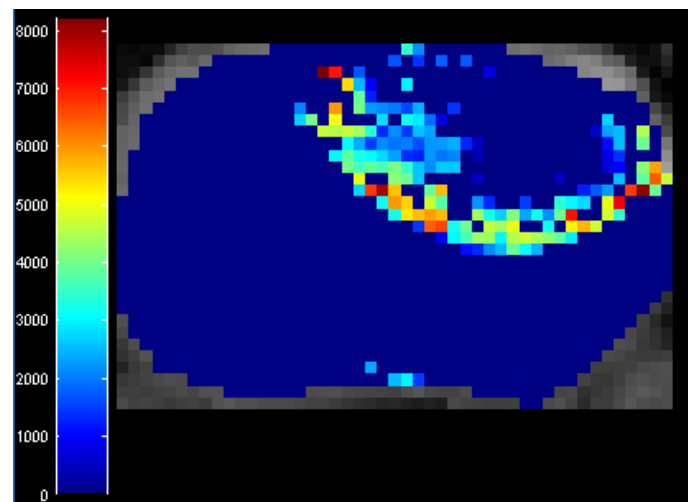
Hemos definido la condición que debe tener un pixel para que su ajuste sea considerado como válido como:

$$(\text{Varianza error ajuste}) / (\text{Varianza señal}) < \text{Tolerancia}$$

Esto quiere decir que si un pixel tiene mucha dispersión con respecto a su ajuste, o dicho de otra manera, que hay valores del pixel que están muy alejados del valor ajustado para cada tiempo, este pixel se considera que no es válido, y por tanto el valor que ofrece de  $K_{\text{trans}}$  no se puede tomar como referencia y se le da un valor de cero.

Veamos a continuación para la base de datos “Rata 4 Grande” cómo cambia el mapa de color según la tolerancia.

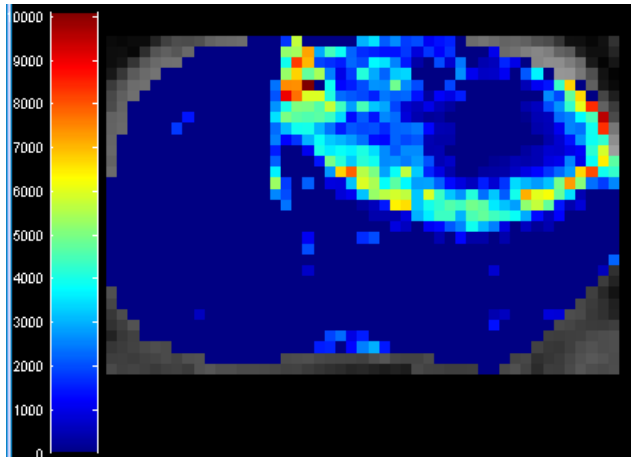
Tolerancia 0.2:



**Figura 4-15:** ROI con tolerancia=0.2

Pixel (49,66):  $K_{\text{trans}} = 7857.264 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$

Tolerancia 0.5



**Figura 4-16:** ROI con tolerancia=0.5

Pixel (49,66):  $K_{trans} = 7857.264 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$

Aunque el valor de  $K_{trans}$  en los pixels que son admitidos en ambos mapas es el mismo, el mapa cambia, en concreto el mapa con tolerancia 0.2 es más exigente y solo refleja los pixels con ajuste muy bueno y fino.

## 5 Pruebas y resultados

---

En esta sección se va a comprobar el correcto funcionamiento del software desarrollado así como su efectividad en la detección del grado de malignidad de un tumor.

El primer apartado consiste en pruebas básicas para verificar que el software aporta valores coherentes según para lo que fue diseñado.

El segundo apartado consiste en la obtención de resultados en un escenario en el cual un tumor evoluciona en el tiempo para conocer su grado de malignidad.

### 5.1 Comprobación del funcionamiento del software

Primero se va a comprobar el software chequeando si los valores de  $k_{trans}$  que aporta como salida corresponden con lo que se esperaría en diferentes situaciones.

#### 5.1.1 Funcionamiento en imágenes de ratas sin tumor

En un primer escenario en el que el caso de estudio fuese una base de datos de imágenes de cerebro **sin tumor**, el funcionamiento del software esperado sería mostrar un mapa de  $K_{trans}$  uniforme con valores igual a cero (o próximos a cero en voxels con ruido).

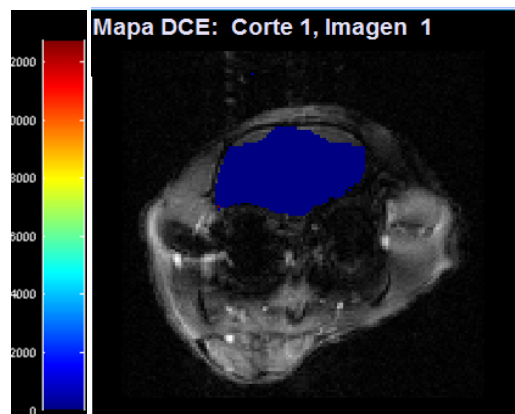


Figura 5-1:-Rata 9 Pequeña Corte 1, Imagen 1

Se comprueba en la figura que el mapa de  $K_{trans}$  es de un color uniforme de cero.

### 5.1.2 Funcionamiento en imágenes de ratas con tumor

Otro primer acercamiento al chequeo del funcionamiento del software y a la fiabilidad de los datos que devuelve, es comprobar si al estudiar una región de interés que comprende todo el cerebro, los valores de  $K_{trans}$  hallados son distintos de cero sólo en la zona donde hay tumor. Se muestran a continuación dos ejemplos donde se selecciona una región de interés de todo el cerebro (imágenes de la izquierda) y se muestra el correspondiente mapa de  $K_{trans}$  (imágenes de la derecha).

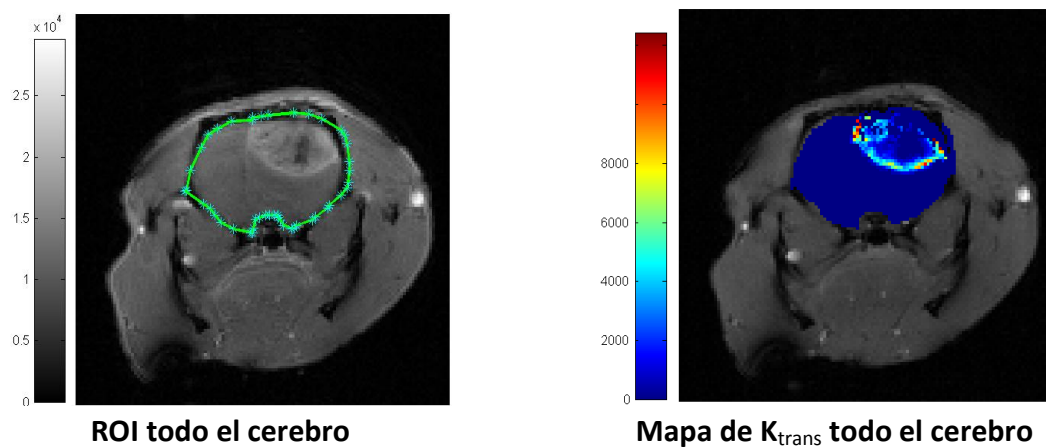


Figura 5-2: Chequeo funcionamiento de reconocimiento de zona de tejido tumoral  
Rata 4 Grande

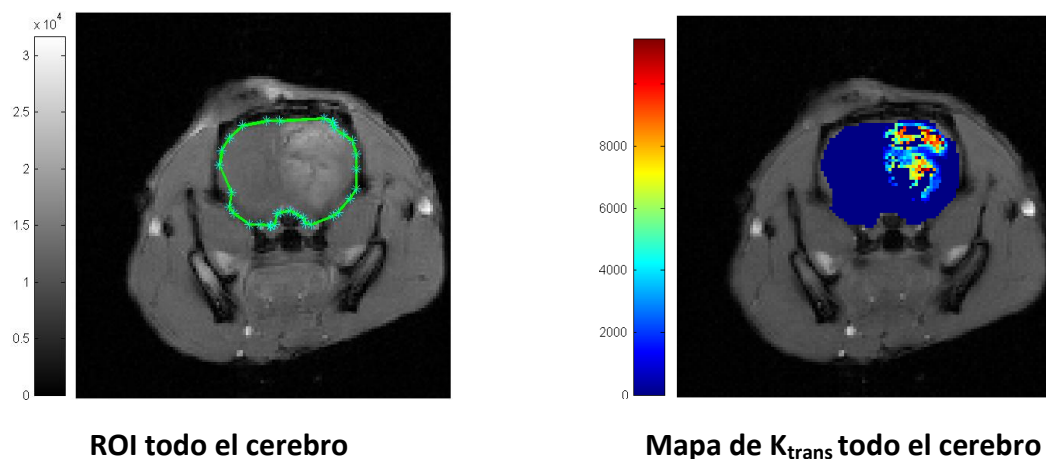
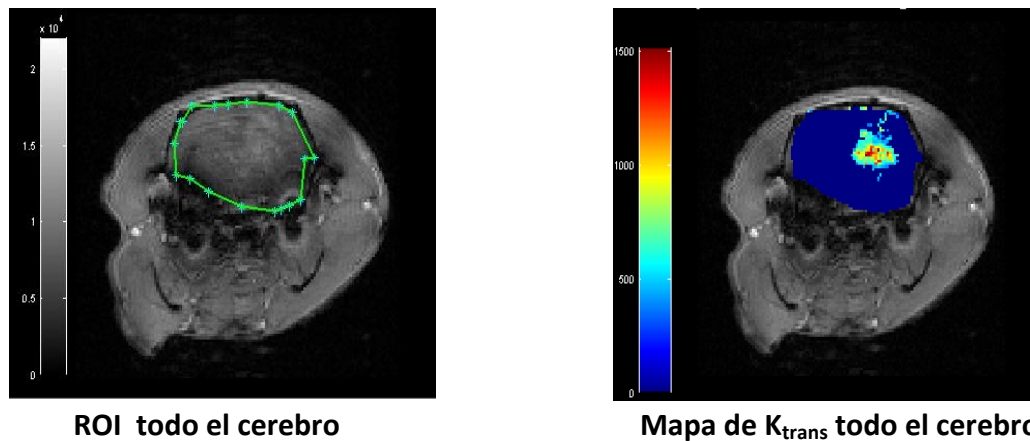


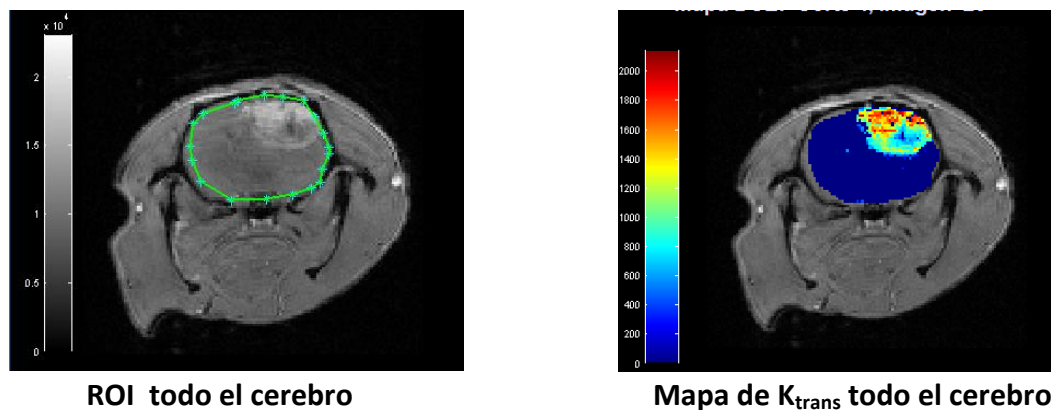
Figura 5-3: Chequeo funcionamiento de reconocimiento de zona de tejido tumoral  
Rata 5 Grande

En las imágenes vemos que efectivamente todos aquellos pixels que no pertenecen a zonas de tumor tienen un valor cero que se representa en nuestra escala de colores en un tono azul. Los pixels que sí son tumorales aparecen en tonos más cálidos desde amarillos a rojos, dependiendo de la magnitud de  $K_{trans}$ .

Un tercer ejemplo para el chequeo del funcionamiento es seleccionar una región de interés donde aparentemente haya tumor pero no sea aparente a primera vista, y obtener su mapa de  $K_{trans}$ .



**Figura 5-4:** Detección de un tumor no visible a simple vista. Rata 4 Grande, corte 2



**Figura 5-5:** Detección del mismo tumor en un corte donde sí aparece visible a simple vista. Rata 4 Grande, corte 2

Se han comparado dos cortes de la misma rata. En el primero, corte 2, no se aprecia en la imagen el tumor y en el segundo, corte 4, sí se puede distinguir el tumor.

Se comprueba que el software no analiza únicamente la intensidad de los pixels, si no nos proporciona información adicional al analizar la dinámica de un pixel. Esto ayuda en la detección de un tumor en una imagen.

### 5.1.3 Chequeo de $K_{trans}$ dentro, en el borde y fuera del tumor

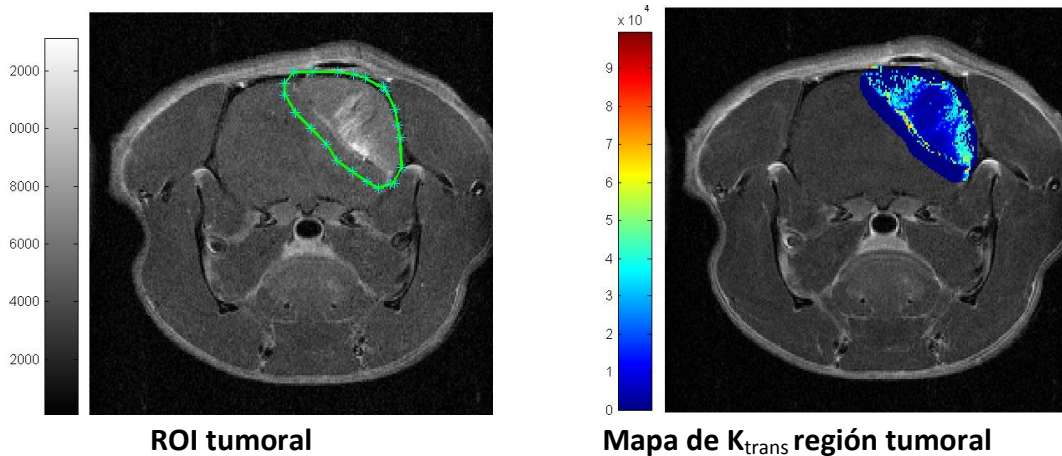
En el comienzo de vida de un tumor, éste se nutre de los vasos sanguíneos que también nutren al tejido cerebral sano. A medida que se expande el tumor, éste va necesitando de nuevos vasos sanguíneos para conseguir los nutrientes. Como ya se comentó en el primer capítulo, este proceso llamado angiogénesis genera nuevos vasos sanguíneos cuya permeabilidad es precisamente lo que mide  $K_{trans}$ .

El comportamiento típico del tumor, por tanto, genera un espacio en el interior del mismo de tejido muerto debido a la necrosis (muerte de los vasos sanguíneos antiguos) y una expansión en los bordes.

Este comportamiento del tumor debe mostrarse en nuestro software con valores de  $K_{trans}$  altos en los bordes del tumor y valores cero o cercanos a cero en la zona interior del tumor.

Se muestran a continuación algunos ejemplos de tumores con un comportamiento expansivo en la frontera:

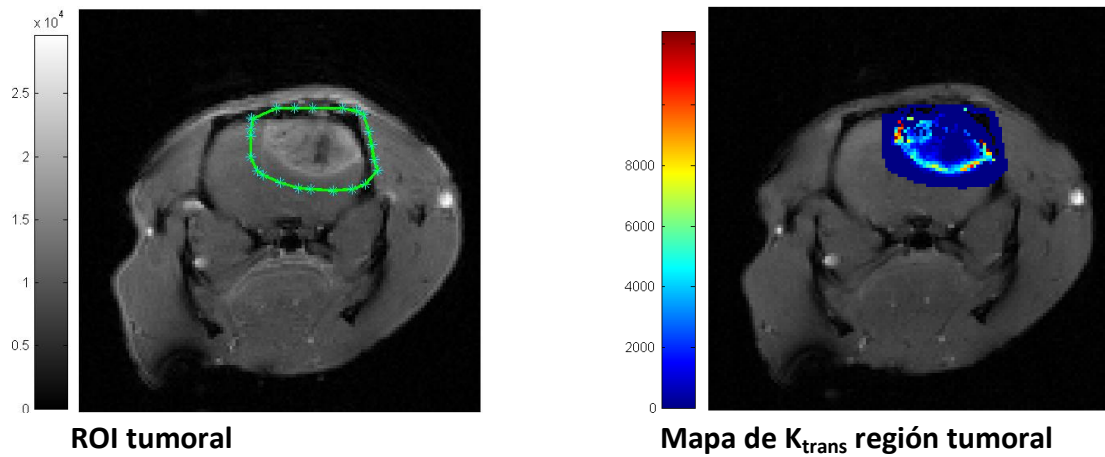
Rata 0:



**Figura 5-6:** Efecto Barrera en tumor grande. Rata 0 Grande

Rata 4:

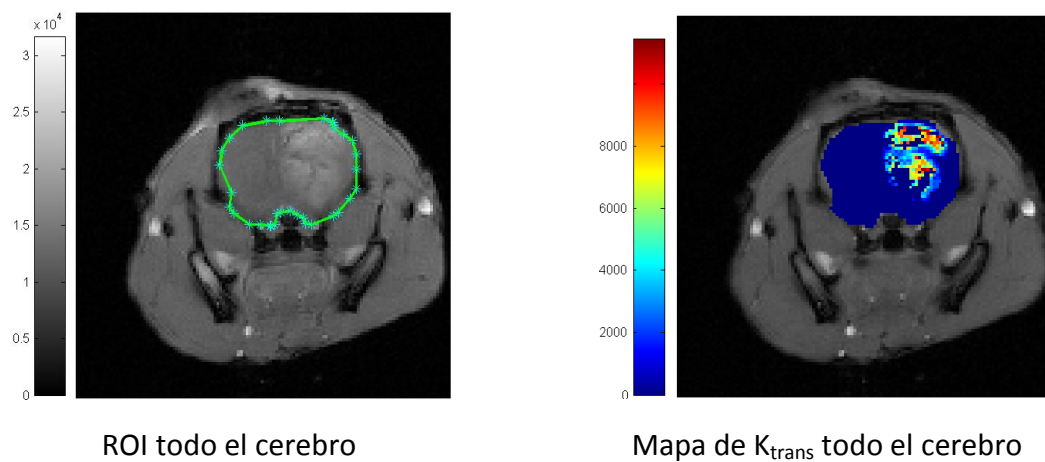




**Figura 5-7: Efecto Barrera en tumor grande. Rata 4 Grande**

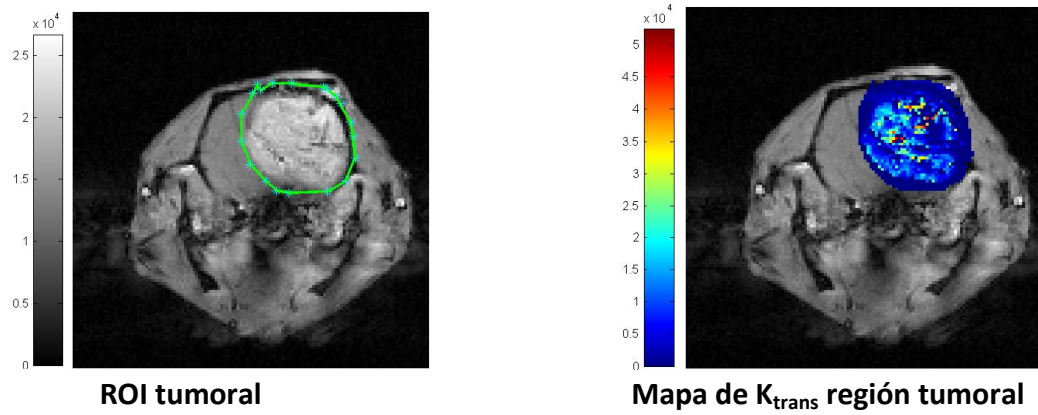
Se comprueba gráficamente que en la frontera de la región tumoral los valores de  $K_{trans}$  son más altos que en el interior, donde tienden a cero. Sin embargo, no siempre un tumor tiene un comportamiento homogéneo. Suele ocurrir que la reproducción del tumor, así como su crecimiento y la velocidad en el proceso de angiogénesis ocurra de manera heterogénea. Véanse los siguientes ejemplos:

Rata 5:



**Figura 5-8: Tumor heterogéneo. Rata 5 Grande**

Rata 9:



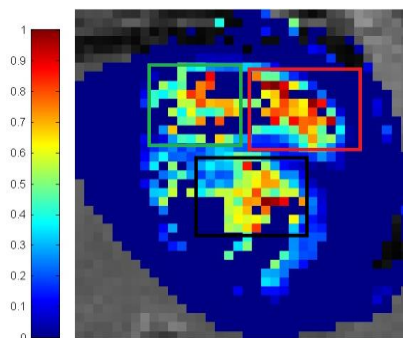
**Figura 5-9: Tumor heterogéneo. Rata 9 Grande**

En efecto, en las ratas 5 y 9 se aprecia que un tumor “grande” (en este caso ha sido inoculado con entre 2 y 3 semanas de anterioridad), el desarrollo del tumor es completamente heterogéneo, no mostrando ese efecto barrera.

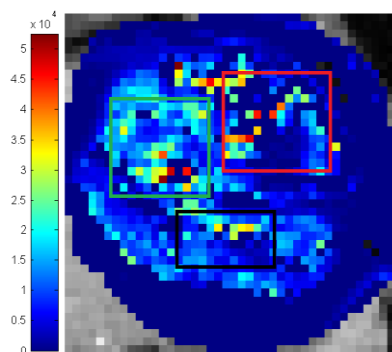
La siguiente tabla muestra el proceso de expansión por zonas del tumor tomando como referencia los valores medios de  $K_{trans}$  (escalado el valor máximo a de  $K_{trans}$  a 1) en la frontera y en el interior.

$K_{trans}$ promedio	Región		
Caso	Verde	Roja	Negra
RATA 0	0.7	0.85	-
RATA 4	-	0.7	-
RATA 5	0.7	0.8	0.75
RATA 9	0.75	0.7	0.65

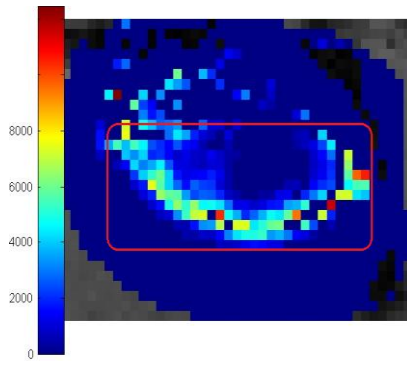
ROIs de las 4 ratas:



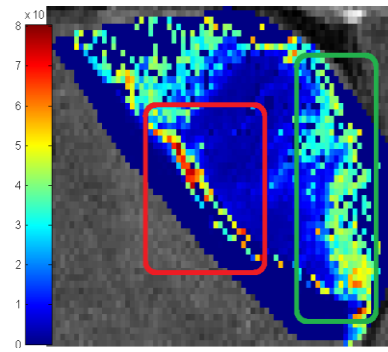
**Figura 5-10: ROIs Rata 5**



**Figura 5-11: ROIs Rata 9**



**Figura 5-12: ROI Rata 4-Frontera**



**Figura 5-13: ROI Rata 0-Frontera**

Con esta información, resulta vital comprender que aparte de la homogeneidad y heterogeneidad que pueda tener un tumor, el valor de  $K_{trans}$  (escalado el valor máximo a 1) cuanto más cercano a 1 quiere decir que en ese pixel la malignidad del tumor es mayor. Por tanto, se plantea comprobar el grado de malignidad de las zonas del tumor en base el valor de  $K_{trans}$  que arroja nuestro software.

Por otra parte, en el siguiente apartado se demostrará la utilidad del software en el análisis de la evolución de la malignidad del tumor en el tiempo.

## 5.2 Estudio de la evolución de $K_{trans}$ en tumores en ratas

Una vez que hemos comprobado el funcionamiento correcto del software en diferentes casos y situaciones, procedemos a usarlo para el estudio de bases de datos de una misma rata que contengan imágenes de un tumor recién inoculado y el mismo tumor habiendo pasado 2, 3, x semanas (hasta el crecimiento máximo del tumor previo al fallecimiento de la rata).

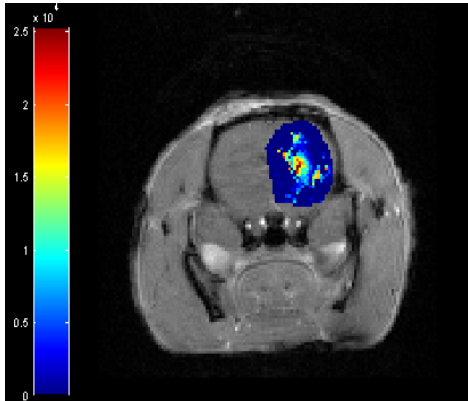
Durante el crecimiento del tumor tiene el lugar el proceso de angiogénesis, es decir, la creación de nuevos vasos sanguíneos cuyo grado de permeabilidad ( $K_{trans}$ ) es mucho mayor en comparación a los vasos sanguíneos de un tejido sano.

En la actualidad se están diseñando fármacos que atacan el proceso de angiogénesis del tumor [4]. Si se supiese cómo varía el  $K_{trans}$  de un tumor al que se le aplican estos fármacos, a lo largo del tiempo, podríamos saber cómo de efectivos son estos fármacos. Por ello el software desarrollado en este PFC puede ser de enorme utilidad para analizar la respuesta del tumor a dichos fármacos.

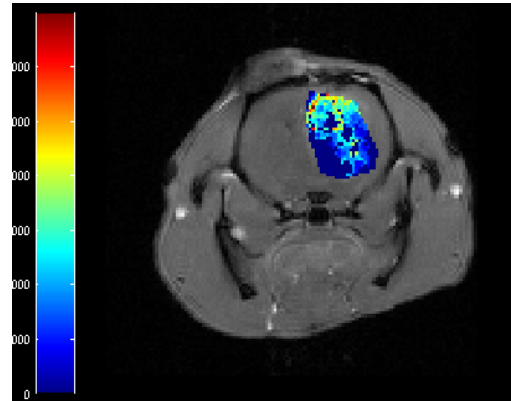
En los siguientes ejemplos se analizarán ratas no tratadas con medicación, donde se comprobará el valor de  $K_{trans}$  en un tumor en fase inicial y ya desarrollado para comprobar el grado de malignidad.

### 5.2.1 Demostración del crecimiento de $K_{trans}$ a lo largo de la evolución del tumor.

Usaremos como ejemplo las bases de datos Rata 5 pequeño y grande.



**Figura 5-14: Rata 5 pequeña**



**Rata 5-15: Rata 5 Grande**

En nuestro ejemplo la rata 5 pequeña tiene muchas más zonas con valores de  $K_{trans}$  altos que la rata 5 grande, es decir, zonas donde el tumor ha ido expandiéndose y a su vez, en estas zonas los valores de  $K_{trans}$ , dentro de la escala de valores de cada bases de datos (rata pequeña y rata grande) son más altos con respecto a la zona de tejido sano en la rata con tumor grande que en la rata con tumor pequeño.

Se demuestra por tanto que el software otorga valores de  $K_{trans}$  que son más altos cuanto más maligno o evolucionado está el tumor.

## 6 Conclusiones y mejoras

---

Este proyecto fin de carrera ha cumplido con el objetivo de desarrollar un software capaz de analizar imágenes bases de datos de resonancia magnética para la obtención de parámetros útiles en el estudio de tumores cerebrales. Este software se ha ajustado a los requerimientos de usabilidad propuestos por el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Albert Sols” del CSIC.

El software permite la lectura de archivos DICOM de imágenes de resonancia magnética, la selección de las regiones de interés a analizar, muestra un mapa de color que muestra de manera gráfica los valores del parámetro de interés sobre la región de interés, permite el salvado y cargado de los mapas de color, así como la carga de regiones de interés preseleccionadas. Además, en el guardado de cada estudio, se genera un archivo con las indicaciones del contenido de las carpetas guardadas.

El software se ha chequeado en diferentes situaciones con la supervisión de expertos del grupo del CSIC, obteniendo resultados coherentes con lo esperado en todos los casos.

El principal uso del software es la obtención del parámetro  $K_{trans}$  en regiones de interés y también el estudio de la evolución de un tumor en el tiempo. Este estudio, realizado en el apartado 5.2, se podría realizar con ratas tratadas con fármacos anti-angiogénicos, para de esa forma comprobar si el medicamento está haciendo efecto o no y en qué grado.

Se plantean en este apartado los siguientes puntos de mejora futura:

- Obtención del AIF (Arterial Input Function): En el desarrollo actual como vimos en el apartado 2 no es posible obtener el AIF de las imágenes, por lo que se usan unos valores estimados de la literatura[1]. Como posible mejora está la posibilidad de que el software pueda obtener el AIF de las imágenes de la base de datos.
- Detección automática del tiempo de subida: En el desarrollo actual es el usuario quien debe indicar qué tiempo de subida corresponde a la región que ha seleccionado. Una mejora a futuro es desarrollar el software para que detecte en cada corte y región el tiempo de subida y lo tenga en cuenta en el cálculo del mapa de  $K_{trans}$ .

- Los valores de  $K_{trans}$  que se obtienen actualmente no son cuantificables de manera absoluta, es decir, no existe una relación 1 a 1 entre los valores de  $K_{trans}$  de diferentes bases de datos y cortes. A mejorar a futuro es desarrollar el software para que exista esta cuantificación absoluta de  $K_{trans}$  para comparar dichos valores entre diferentes ratas.
- Mejoras en el código
  - Si se pretendiera cambiar el modelo matemático elegido para el ajuste de las curvas de los pixels, la modularidad del código diseñado hace que tan sólo haya que cambiar la función “curveajuste” y añadir la función “modelo\_elegido\_ajuste” que corresponda.
  - Se podría implementar en un futuro la elección de la escala gráfica de valores de  $K_{trans}$  según los valores máximo y mínimo de  $K_{trans}$  de una zona concreta elegida por el usuario y no en base a la ROI elegida previamente como es actualmente.

## 7 Referencias

---

1. Yankeelov, T.E.; Luci, J.J.; Lepage, M.; Li, R.; Debusk, L.; Lin, P.C.; Price, R.R.; Gore, J.C. (2005): *"Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model"*, Magn. Reson. Imaging. 23(4): 519-29.
2. Barnes, S.L.; Whisenant, J.G.; Loveless, M.E.; Yankeelov, T.E. (2012): *"Practical dynamic contrast enhanced MRI in small animal models of cancer: data acquisition, data analysis, and interpretation"*, Pharmaceutics 4(3): 442-78.
3. <http://www.pmod.com/technologies/index.html>
4. <https://www.openssl.org/>
5. Yang, C.; Karczmar, G.S.; Medved, M.; Stadler, W.M. (2004): *"Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: fundamental concepts and simulations"*. Magn. Reson. Med. 52(5): 1110-7.
6. Whitcher, B.; Schmid, V.J. (2011): *"Quantitative Analysis of Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Oncology in R"*, Journal of Statistical Software 44(5)
7. Kovar, D.A.; Lewis, M.; Karczmar, G. S., (1998): *"A new method for imaging perfusion and contrast extraction fraction: input functions derived from reference tissues"*, J. Magn. Reson. Imaging 8(5): 1126-34.
8. Sourbron, S.; Ingrisch, M.; Siefert, A.; Reiser, M.; Herrmann, K. (2009): *"Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI"*, Magn. Reson. Med. 62(1): 205-17.
9. Evelhoch, J.L. (1999): *"Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology"*, J. Magn. Reson. Imaging 10(3): 254-9.
10. Maxwell, R.J.; Wilson, J.; Prise, V.E.; Vojnovic, B.; Rustin, G.J.; Lodge, M.A.; Tozer, G.M. (2002): *"Evaluation of the anti-vascular effects of combretastatin in rodent tumours by dynamic contrast enhanced MRI"*, NMR Biomed. 15(2): 89-98.
11. Robinson, S.P.; McIntyre, D.J.; Checkley, D.; Tessier, J.J.; Howe, F.A.; Griffiths, J.R.; Ashton, S.E.; Ryan, A.J.; Blakey, D.C.; Waterton, J.C. (2003): *"Tumour dose response to the antivascular agent ZD6126 assessed by magnetic resonance imaging"*, Br. J. Cancer 88(10): 1592-7.

12. Barrett, T.; Kobayashi, H.; Brechbiel, M.; Choyke, P.L. (2006): *"Macromolecular MRI contrast agents for imaging tumor angiogenesis"*, Eur. J. Radiol. 60(3): 353-66.
13. Kiessling, F.; Morgenstern, B.; Zhang, C. (2007): *"Contrast agents and applications to assess tumor angiogenesis in vivo by magnetic resonance imaging"*, Curr. Med. Chem. 14(1): 77-91.
14. McIntyre, D.J.; Robinson, S.P.; Howe, F.A.; Griffiths, J.R.; Ryan, A.J.; Blakey, D.C.; Peers, I.S.; Waterton, J.C. (2004): *"Single dose of the antivascular agent, ZD6126 (N-acetylcolchicol-O-phosphate), reduces perfusion for at least 96 hours in the GH3 prolactinoma rat tumor model"*, Neoplasia 6(2): 150-7.
15. Medved, M.; Karczmar, G.; Yang, C.; Dignam, J.; Gajewski, T.; Kindler, H.; Vokes, E.; MacEneaney, P.; Mitchell, M.T.; Stadler, W.M. (2004): *"Semiquantitative analysis of dynamic contrast enhanced MRI in cancer patients: Variability and changes in tumor tissue over time"*, J. Magn. Reson. Imaging 20(1): 122-8.
16. Kuhl, C.; Mielcareck, P.; Klaschik, S.; Leutner, C.; Wardelmann, E.; Gieseke, J.; Schild, H. (1999): *"Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?"*, Radiology 211(1): 101-10.
17. Fischer, U.; Kopka, L.; Grabbe, E. (1999): *"Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach"*, Radiology 213(3): 881-8.
18. Buadu, L.; Murakami, J.; Murayama, S.; Hashiguchi, N.; Sakai, S.; Masuda, K.; Toyoshima, S.; Kuroki, S.; Ohno, S. (1996): *"Breast lesions: Correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis"*, Radiology 200(3): 639-49.
19. <http://es.mathworks.com>
20. Weinmann, H.J.; Laniado, M.; Mutzel, W. (1984): *"Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers"*, Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR 16: 167-172.
21. Tofts, P.S.; Kermode, A.G. (1984): *"Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts"*, Magnetic Resonance in Medicine 17(2): 357-367.





# **Manual de usuario**

## INTRODUCCIÓN

DCE Analyzer es una aplicación desarrollada en MatLab R2011a que permite el cálculo de mapas de  $K_{trans}$ , parámetro que determina la farmacocinética de un agente de contraste en tejido tumoral. Además, el programa soporta la recarga de mapas anteriormente calculados (y guardados), facilitando posibles modificaciones (por ejemplo, la escala de color empleada en la representación), así como el cálculo de los mapas correspondientes a todos los cortes de la adquisición sin tener que recargar los archivos originales.

## IMPLEMENTACIÓN

En la figura 1 se muestra la captura de pantalla correspondiente al DCE Analyzer. El interfaz de usuario consta de los siguientes apartados:

1. Datos de estudio: Panel en el que se reflejan todos los datos relacionados con la adquisición.
2. Región de interés: Panel que permite el tipo de selección que se va a emplear para indicar la región que se desea analizar.
3. Panel de computación: Panel en el que se indican los datos relacionados con el cálculo del mapa.
4. Opciones de ajuste: Panel en el que se seleccionan las opciones para el ajuste de los voxels de la región de interés.
5. Panel de información: Tabla que recoge todos los datos DICOM (tipo de archivo como se guardó la imagen durante su adquisición) asociados a la primera imagen del corte de la base de datos seleccionado.
6. Guardar & Reportar: Botón para guardar el mapa calculado y todos los datos asociados.
7. Imagen Original: Representación del corte seleccionado. Sobre esta imagen se realizará la selección de la región de interés.
8. Mapa: Representación del mapa calculado.

9. Gráficas: Representación de las curvas asociadas al voxel seleccionado en “Mapa”.
10. Visualización: Panel para elegir en qué modo se quiere mostrar el mapa calculado: Toda la imagen(ROI + no ROI), sólo la ROI sin el resto de la imagen no seleccionada o sólo la ROI ampliada (zoom). Complementariamente se puede mostrar el mapa de  $k_{trans}$  escalado a “1” o no.
11. Mapas de Color: Panel con el que se selecciona la escala de colores empleada para la representación del mapa.
12. Salir: Botón para cerrar la aplicación.

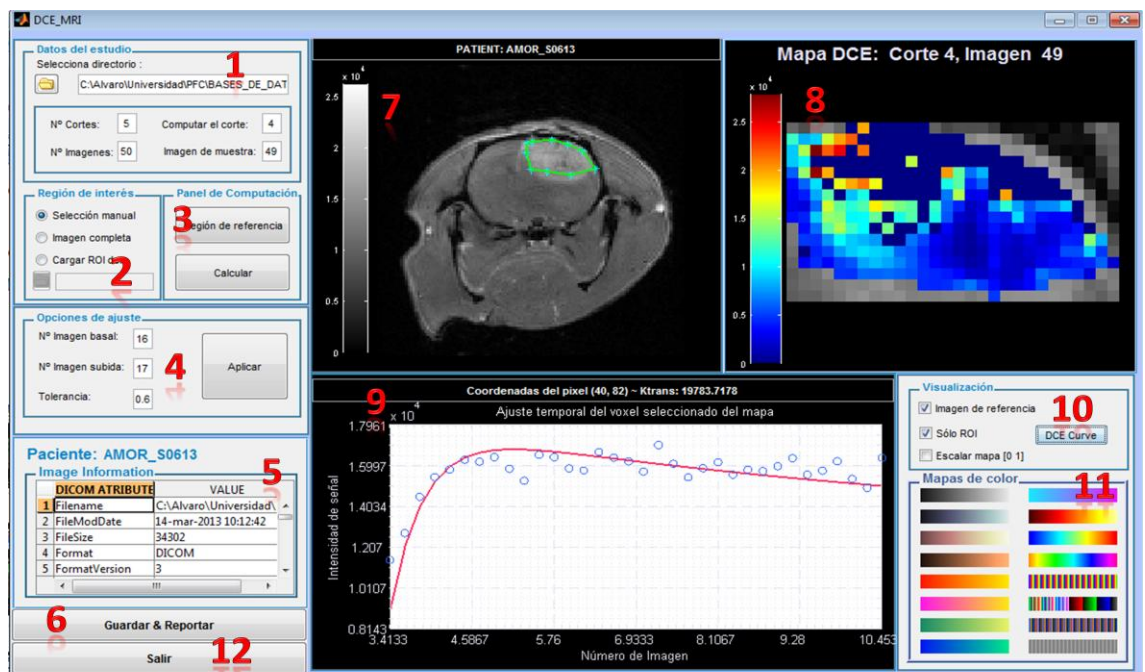


Figura A 1: DCE\_MAP

## DATOS DE ESTUDIO

### Opciones:

#### Seleccionar directorio:

Para comenzar el procesado del mapa es necesaria la selección de una carpeta que contenga la base de datos a analizar. La carpeta a seleccionar puede ser de dos tipos:

1. Archivos DICOM: Carpeta que contiene todos los archivos DICOM de la adquisición. En este caso, y antes de presionar el botón “Calcular”, es necesario que se rellenen todos los datos correspondientes del “Panel de Adquisición”.
2. Archivos.mat: Carpeta que contiene todos los archivos.mat que se han almacenado tras un “Guardar & Reportar”. En este caso no es necesario que se rellenen todos los datos correspondientes del “Panel de Adquisición”, pudiendo presionar “Calcular” tras la selección de la carpeta.

#### Número de Cortes:

A la aplicación se le debe indicar el número de cortes que se hayan adquirido en las imágenes de la base de datos.

#### Número Imágenes:

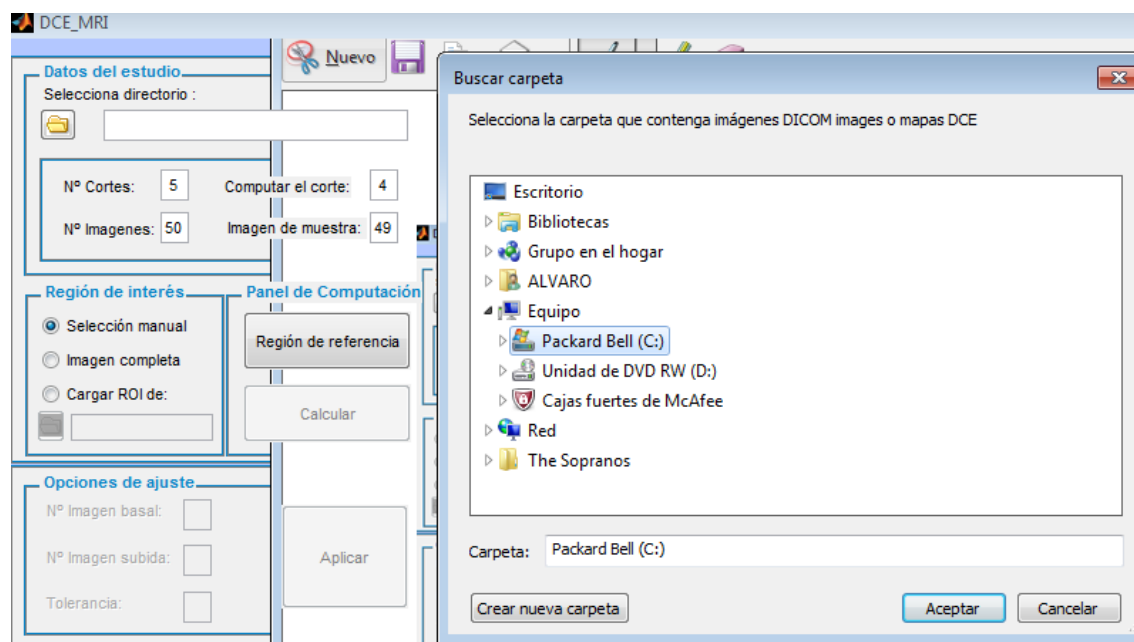
A la aplicación se le debe indicar el número de imágenes por corte que se hayan adquirido en las imágenes de la base de datos.

#### Computar el corte:

A la aplicación se le debe indicar el corte de la base de datos que se desea visualizar.

#### Imagen de muestra:

A la aplicación se le debe indicar la imagen dentro de un corte que se desea visualizar.



**Figura A-2: Selección de directorio**

## **REGIÓN DE INTERÉS:**

### Opciones:

#### Selección manual:

Esta opción permite seleccionar una región específica de la imagen. En el instante en el que se inicia el cálculo, el usuario debe seleccionar, sobre la imagen original, la región de interés deseada. Para realizar la selección se debe realizar una serie de “clicks” con el botón izquierdo del ratón, empleando el botón derecho del mismo cuando se quiera indicar que se ha finalizado la selección.

En caso de cometer un error durante la selección, la tecla ‘Esc’ permite iniciar de nuevo el proceso.

#### Imagen completa:

Esta opción toma toda la imagen como región de interés para el análisis. Aunque se aplica un umbral para la eliminación de los puntos que se estiman como fondo de imagen, el tiempo computacional varía dependiendo de la complejidad del ajuste en la base de datos utilizada.

#### Cargar ROI:

A la hora del análisis, es posible que se desee emplear una región de interés seleccionada anteriormente. Con esta opción se permite al usuario la carga de un archivo 'imROR.mat' guardado anteriormente mediante "Guardar & Reportar" en la carpeta correspondiente a los archivos de MATLAB.

Es imprescindible que la imagen actual tenga el mismo tamaño de matriz que la imagen inicial sobre la que se seleccionó la región de interés almacenada en 'imROR.mat'.

### **PANEL DE COMPUTACIÓN:**

Opciones:

#### Región de referencia:

Al pulsar este botón habilitamos la imagen original para seleccionar la imagen manualmente o habilitamos el mostrar la región de referencia cargada desde un archivo.

Asimismo, activamos el "Panel Opciones de ajuste".

#### Calcular:

Al pulsar este botón se procede al cálculo de los promedios temporales de los pixels de la región de referencia y a su representación gráfica en "Gráficas".

### **OPCIONES DE AJUSTE:**

#### Nº Imágenes Basal:

El usuario debe introducir, dentro del número de imágenes por corte, a partir de qué imagen se introduce el contraste. Esto corresponde con el tiempo Basal.

#### Nº Imágenes Subida:

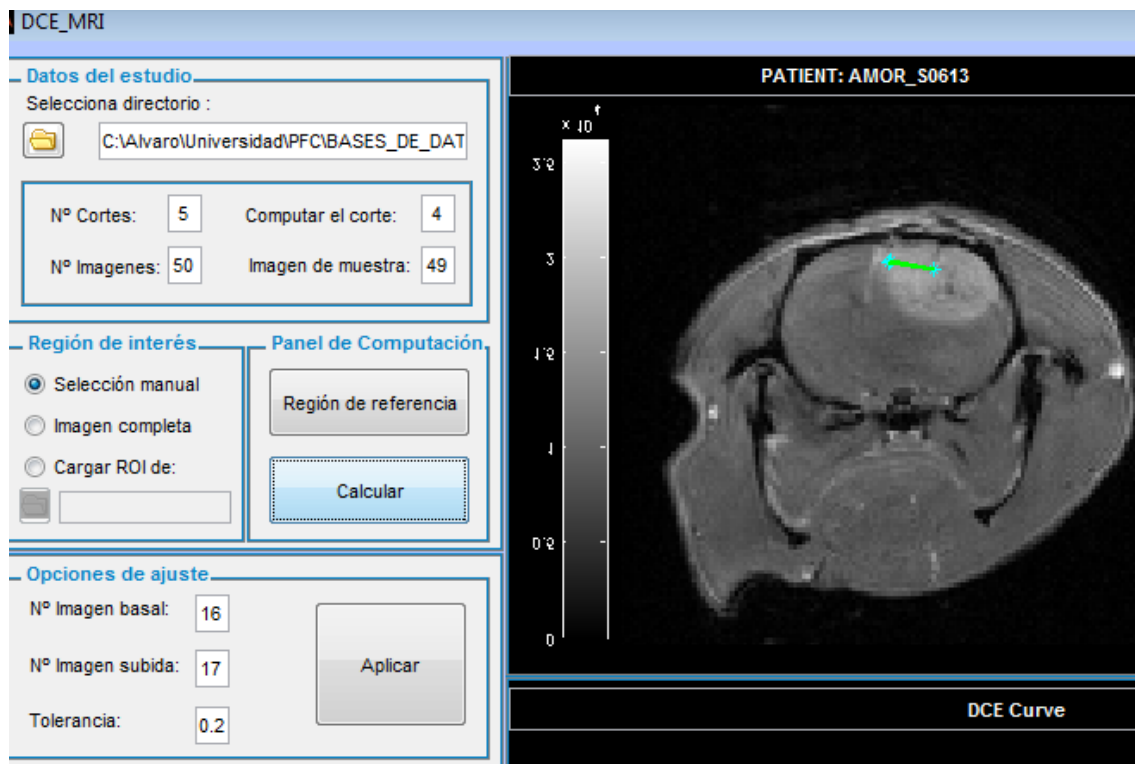
El usuario debe introducir, dentro del número de imágenes por corte, a partir de qué imagen el agente de contraste ha llegado a su máximo.

#### Tolerancia:

El usuario debe indicar el nivel de tolerancia o precisión, entre valores de 0 a 1, que quiere tener en el ajuste de la función.

#### Aplicar:

Al pulsar este botón, el usuario guarda los parámetros arriba indicados y consigue que se muestren en la gráfica promedio como dos barras verticales el “Nº Imagen Basal” y “Nº Imagen Subida”. Esto facilita que el usuario pueda ver gráficamente que los valores introducidos corresponden para ese voxel con los valores esperados.



**Figura A-3:** Resultado de accionar “Aplicar”

## **PANEL DE INFORMACIÓN:**

Contiene una tabla con todos los parámetros DICOM disponibles correspondientes a la primera imagen del mapa calculado.

## **VISUALIZACIÓN:**

Una vez pulsado “calcular” se muestra el mapa de  $k_{trans}$  en “Mapa”. Podemos entonces elegir diferentes opciones para su visualización:



- Imagen de referencia: Opción con la que se controla la superposición del mapa sobre la imagen original.
- Sólo ROI: Opción con la que se selecciona la visualización del mapa en la misma escala espacial que la imagen original, o la visualización de tan sólo la región de interés analizada.
- Escalar mapa: Opción con la que se selecciona si se quiere escalar entre cero y uno los máximos valores de  $k_{trans}$  .

DCE Curve: Botón que permite explorar la curva de ajuste asociada a cada pixel. Una vez activada, el usuario debe realizar “click” sobre el mapa obtenido, visualizando las curvas (puntos experimentales, curva filtrada y curva ajustada) asociadas al pixel sobre el que ha realizado “click”. Para desactivar esta opción, el usuario debe realizar “click” de nuevo sobre el botón.

## **MAPAS DE COLOR:**

Permite la selección de la escala de colores empleada en la representación del mapa.

## GUARDAR & REPORTAR:

Tras seleccionar la ubicación, se guardan los siguientes archivos y carpetas:

1. CorteX.txt: Archivo de texto con la siguiente información:  
X es el número de corte? Si es así dilo

Para abrir la imagen original y los mapas con el 'ImageJ':

1. Menú File -> Import -> Raw...
2. Elegir uno de los archivos DCEMap\_Raw o Im\_Raw de la carpeta 'Corte8'
3. Image Type: 64-bit Real  
Width: 256 pixels  
Height: 192 pixels  
Offset to First Image: 0 bytes  
Number of Images: 1  
Gap Between Images: 0 bytes  
  
White is Zero: sin marca  
Little-Endian Byte Order: con marca  
Open All Files in Folder: sin marca

IMPORTANTE: Los puntos no procesados en los mapas presentan el valor 'NaN'. Los puntos procesados se dan en 'ms'.

2. CorteX: Carpeta que contiene todos los archivos.tiff y raw asociados al cálculo de mapas. Además contiene un archivo de texto con todos los datos numéricos que se han calculado (DCEMap\_Data.txt). El archivo DCEMap\_Info.txt resume el contenido de la carpeta:

En el directorio actual se encuentran los siguientes archivos:

1. Im\_Raw  
Raw Data con los valores de la primera imagen de la serie de imágenes empleadas para el cálculo del mapa.  
Los puntos no procesados en los mapas presentan el valor 'NaN'.
2. DCEMap\_Raw  
Raw Data con los valores correspondientes al mapa de DCE. Los puntos no procesados en los mapas presentan el valor 'NaN'.
4. Image.tiff  
Archivo '.tiff' correspondiente a la primera imagen de la serie de imágenes empleadas para el cálculo del mapa.

5. Image\_ROI.tiff

Archivo '.tiff' correspondiente a la primera imagen de la serie de imágenes empleadas para el cálculo del mapa.

Sobre la imagen se presenta superpuesta la región de interés seleccionada.

6. DCEMap.tiff

Archivo '.tiff' correspondiente al mapa de DCE calculado.

7. DCEMap\_Data.txt

Archivo de texto en el que se proporcionan los valores de  $k_{trans}$  para cada uno de los pixels que se han procesado. Se recomienda abrirlo en Excel.

3. CorteXConfig: Carpeta que contiene todos los archivos .mat asociados al cálculo de los mapas. Esta es la carpeta que se debe seleccionar en la aplicación cuando se carga un mapa. El archivo DCEMap\_ConfigInfo.txt resume el contenido de la carpeta:

En el directorio actual se encuentran los siguientes archivos '.mat':

1. imROI.mat

Struct que contine los datos de la región de interés seleccionada por el usuario.

Los campos del struct son:

- roi: Matriz del mismo tamaño que las imágenes analizadas. Es una matriz booleana en la que los 1s indican los pixels de las imágenes que se han seleccionado como región de interés. El resto de los elementos de la matriz se encuentran a 0.
- coordX: Coordenadas X correspondientes a la región de interés seleccionada por el usuario.
- coordY: Coordenadas Y correspondientes a la región de interés seleccionada por el usuario.

2. mapROI.mat

Matriz del mismo tamaño que las imágenes analizadas. Es una matriz booleana en la que los 1s indican los pixels de las imágenes sobre los que se ha calculado  $k_{trans}$ . El resto de elementos de la matriz se encuentran a 0.

4. curveTime.mat

Vector columna con los valores de evolución temporal (en minutos) en orden reciente.

5. mapCurve.mat

Matriz de 'número de pixels de la ROI' filas y 'número de puntos de DCE' columnas. Contiene los valores de intensidad de cada uno de los pixels de las imágenes originales.

7. adjCurve.mat

Matriz de 'número de pixels de la ROI' filas y 'número de puntos de DCE' columnas. Contiene los valores de intensidad de cada uno de los pixels de las imágenes tras el ajuste de la curva

10. mapMap.mat

Struct que contiene los siguientes campos:

- map: Matriz del mismo tamaño que las imágenes analizadas. Matriz con los valores de  $k_{trans}$ . Los elementos de la matriz sobre los que no se ha realizado el cálculo del parámetros presentan el valor 'NaN'.
- maxMap: Máximo valor del mapa empleado para su representación en la escala de colores.
- minMap: Mínimo valor del mapa empleado para su representación en la escala de colores.

#### 12. slice.mat

Número entero que indica el corte que se ha procesado.

#### 14. infoDCM.mat

Cell con tantos elementos como número de imágenes de la adquisición completa, es decir, teniendo en cuenta todos los slices.

Cada cell es un struct que contiene la información y la imagen DICOM de la adquisición. Los campos del struct son:

- info: Contiene toda la información dicom de la imagen correspondiente.
- im: Contiene la matriz de la imagen correspondiente.

### **MAPA:**

Representación de los mapas DCE que se han calculado. Mediante los elementos del panel “Visualización” se podrá seleccionar el mapa a visualizar y la forma de visualización. Además, realizando un “click” sobre uno de los pixels del mapa calculado (y tras haber presionado el botón DCE Curve) el usuario podrá explorar la curva correspondiente a los puntos experimentales asociados a ese pixel, así como la curva filtrada y ajustada de ese mismo pixel, junto con su valor de  $K_{trans}$ . El panel “Mapas de Color” permite la selección de la escala de colores que se empleará en la representación del mapa.

La escala de colores a la izquierda del mapa indica el modo de representación, de forma que todos los valores superiores al valor máximo de la escala se representarán con el mismo color que el valor máximo de escala, mientras que todos los valores inferiores al valor mínimo se representarán con el mismo color que el mínimo de la escala seleccionada.

### **SALIR:**

Botón para salir de la aplicación. Antes de cerrarse, la aplicación solicita al usuario su confirmación, ya que en este caso el programa no guarda automáticamente ningún archivo.

# PRESUPUESTO

## 1. Ejecución Material

- Ordenador personal (software incluido) .....2150 €
- Impresora laser..... 300 €
- Material de oficina..... 150 €

Total de ejecución Material..... 2.600 €

## 2. Ejecución Material

- 16 % sobre Ejecución Material..... 416 €

## 3. Beneficiario Industrial

- 6 % sobre Ejecución Material..... 156 €

## 4. Honorarios Proyecto

- 650 horas a 20 € / hora..... 13.000 €

## 5. Material fungible

- Gastos de impresión..... 75 €
- Encuadernación..... 25 €

Total material fungible..... 100 €

Subtotal Presupuesto	16.272 €
I.V.A. 21%	3.417,12 €
<b>Total Presupuesto</b>	<b>19.689,12 €</b>

Madrid, Marzo 2015

El ingeniero Jefe de Proyecto

Fdo: Álvaro López Escolar

Ingeniero de Telecomunicación

# PLIEGO DE CONDICIONES

Este documento contiene las condiciones legales que guiarán la realización, en este proyecto, de un ***Desarrollo de un sistema de análisis automático de perfusión en imágenes de resonancia magnética de cerebro***, software encargado por el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Albert Sols” del CSIC. El objetivo de dicho software es el análisis automático de perfusión en imágenes de resonancia magnética de cerebro.

En lo que sigue, se supondrá que el proyecto ha sido encargado por una empresa cliente a una empresa consultora con la finalidad de realizar dicho sistema. Dicha empresa ha debido desarrollar una línea de investigación con objeto de elaborar el proyecto. Esta línea de investigación, junto con el posterior desarrollo de los programas está amparada por las condiciones particulares del siguiente pliego.

Supuesto que la utilización industrial de los métodos recogidos en el presente proyecto ha sido decidida por parte de la empresa cliente o de otras, la obra a realizar se regulará por las siguientes:

## Condiciones generales

1. La modalidad de contratación será el concurso. La adjudicación se hará, por tanto, a la proposición más favorable sin atender exclusivamente al valor económico, dependiendo de las mayores garantías ofrecidas. La empresa que somete el proyecto a concurso se reserva el derecho a declararlo desierto.
2. El montaje y mecanización completa de los equipos que intervengan será realizado totalmente por la empresa licitadora.
3. En la oferta, se hará constar el precio total por el que se compromete a realizar la obra y el tanto por ciento de baja que supone este precio en relación con un importe límite si este se hubiera fijado.
4. La obra se realizará bajo la dirección técnica de un Ingeniero Superior de Telecomunicación, auxiliado por el número de Ingenieros Técnicos y Programadores que se estime preciso para el desarrollo de la misma.
5. Aparte del Ingeniero Director, el contratista tendrá derecho a contratar al resto del personal, pudiendo ceder esta prerrogativa a favor del Ingeniero Director, quien no estará obligado a aceptarla.
6. El contratista tiene derecho a sacar copias a su costa de los planos, pliego de Condiciones y presupuestos. El Ingeniero autor del proyecto autorizará con su firma las copias solicitadas por el contratista después de confrontarlas.

7. Se abonará al contratista la obra que realmente ejecute con sujeción al proyecto que sirvió de base para la contratación, a las modificaciones autorizadas por la superioridad o a las órdenes que con arreglo a sus facultades le hayan comunicado por escrito al Ingeniero Director de obras siempre que dicha obra se haya ajustado a los preceptos de los pliegos de condiciones, con arreglo a los cuales, se harán las modificaciones y la valoración de las diversas unidades sin que el importe total pueda exceder de los presupuestos aprobados. Por consiguiente, el número de unidades que se consignan en el proyecto o en el presupuesto, no podrá servirle de fundamento para entablar reclamaciones de ninguna clase, salvo en los casos de rescisión.

8. Tanto en las certificaciones de obras como en la liquidación final, se abonarán los trabajos realizados por el contratista a los precios de ejecución material que figuran en el presupuesto para cada unidad de la obra.

9. Si excepcionalmente se hubiera ejecutado algún trabajo que no se ajustase a las condiciones de la contrata pero que sin embargo es admisible a juicio del Ingeniero Director de obras, se dará conocimiento a la Dirección, proponiendo a la vez la rebaja de precios que el Ingeniero estime justa y si la Dirección resolviera aceptar la obra, quedará el contratista obligado a conformarse con la rebaja acordada.

10. Cuando se juzgue necesario emplear materiales o ejecutar obras que no figuren en el presupuesto de la contrata, se evaluará su importe a los precios asignados a otras obras o materiales análogos si los hubiere y cuando no, se discutirán entre el Ingeniero Director y el contratista, sometiéndolos a la aprobación de la Dirección. Los nuevos precios convenidos por uno u otro procedimiento, se sujetarán siempre al establecido en el punto anterior.

11. Cuando el contratista, con autorización del Ingeniero Director de obras, emplee materiales de calidad más elevada o de mayores dimensiones de lo estipulado en el proyecto, o sustituya una clase de fabricación por otra que tenga asignado mayor precio o ejecute con mayores dimensiones cualquier otra parte de las obras, o en general, introduzca en ellas cualquier modificación que sea beneficiosa a juicio del Ingeniero Director de obras, no tendrá derecho sin embargo, sino a lo que le correspondería si hubiera realizado la obra con estricta sujeción a lo proyectado y contratado.

12. Las cantidades calculadas para obras accesorias, aunque figuren por partidaalzada en el presupuesto final (general), no serán abonadas sino a los precios de la contrata, según las condiciones de la misma y los proyectos particulares que para ellas se formen, o en su defecto, por lo que resulte de su medición final.

13. El contratista queda obligado a abonar al Ingeniero autor del proyecto y director de obras así como a los Ingenieros Técnicos, el importe de sus respectivos honorarios facultativos por formación del proyecto, dirección



técnica y administración en su caso, con arreglo a las tarifas y honorarios vigentes.

14. Concluida la ejecución de la obra, será reconocida por el Ingeniero Director que a tal efecto designe la empresa.

15. La garantía definitiva será del 4% del presupuesto y la provisional del 2%.

16. La forma de pago será por certificaciones mensuales de la obra ejecutada, de acuerdo con los precios del presupuesto, deducida la baja si la hubiera.

17. La fecha de comienzo de las obras será a partir de los 15 días naturales del Replanteo oficial de las mismas y la definitiva, al año de haber ejecutado la provisional, procediéndose si no existe reclamación alguna, a la reclamación de la fianza.

18. Si el contratista al efectuar el replanteo, observase algún error en el proyecto, deberá comunicarlo en el plazo de quince días al Ingeniero Director de obras, pues transcurrido ese plazo será responsable de la exactitud del proyecto.

19. El contratista está obligado a designar una persona responsable que se entenderá con el Ingeniero Director de obras, o con el delegado que éste designe, para todo relacionado con ella. Al ser el Ingeniero Director de obras el que interpreta el proyecto, el contratista deberá consultarle cualquier duda que surja en su realización.

20. Durante la realización de la obra, se girarán visitas de inspección por personal facultativo de la empresa cliente, para hacer las comprobaciones que se crean oportunas. Es obligación del contratista, la conservación de la obra ya ejecutada hasta la recepción de la misma, por lo que el deterioro parcial o total de ella, aunque sea por agentes atmosféricos u otras causas, deberá ser reparado o reconstruido por su cuenta.

21. El contratista, deberá realizar la obra en el plazo mencionado a partir de la fecha del contrato, incurriendo en multa, por retraso de la ejecución siempre que éste no sea debido a causas de fuerza mayor. A la terminación de la obra, se hará una recepción provisional previo reconocimiento y examen por la dirección técnica, el depositario de efectos, el interventor y el jefe de servicio o un representante, estampando su conformidad el contratista.

22. Hecha la recepción provisional, se certificará al contratista el resto de la obra, reservándose la administración el importe de los gastos de conservación de la misma hasta su recepción definitiva y la fianza durante el tiempo señalado como plazo de garantía. La recepción definitiva se hará en las mismas condiciones que la provisional, extendiéndose el acta correspondiente. El

Director Técnico propondrá a la Junta Económica la devolución de la fianza al contratista de acuerdo con las condiciones económicas legales establecidas.

23. Las tarifas para la determinación de honorarios, reguladas por orden de la Presidencia del Gobierno el 19 de Octubre de 1961, se aplicarán sobre el denominado en la actualidad "Presupuesto de Ejecución de Contrata" y anteriormente llamado "Presupuesto de Ejecución Material" que hoy designa otro concepto.

### **Condiciones particulares**

La empresa consultora, que ha desarrollado el presente proyecto, lo entregará a la empresa cliente bajo las condiciones generales ya formuladas, debiendo añadirse las siguientes condiciones particulares:

1. La propiedad intelectual de los procesos descritos y analizados en el presente trabajo, pertenece por entero a la empresa consultora representada por el Ingeniero Director del Proyecto.
2. La empresa consultora se reserva el derecho a la utilización total o parcial de los resultados de la investigación realizada para desarrollar el siguiente proyecto, bien para su publicación o bien para su uso en trabajos o proyectos posteriores, para la misma empresa cliente o para otra.
3. Cualquier tipo de reproducción aparte de las reseñadas en las condiciones generales, bien sea para uso particular de la empresa cliente, o para cualquier otra aplicación, contará con autorización expresa y por escrito del Ingeniero Director del Proyecto, que actuará en representación de la empresa consultora.
4. En la autorización se ha de hacer constar la aplicación a que se destinan sus reproducciones así como su cantidad.
5. En todas las reproducciones se indicará su procedencia, explicitando el nombre del proyecto, nombre del Ingeniero Director y de la empresa consultora.
6. Si el proyecto pasa la etapa de desarrollo, cualquier modificación que se realice sobre él, deberá ser notificada al Ingeniero Director del Proyecto y a criterio de éste, la empresa consultora decidirá aceptar o no la modificación propuesta.
7. Si la modificación se acepta, la empresa consultora se hará responsable al mismo nivel que el proyecto inicial del que resulta el añadirla.

8. Si la modificación no es aceptada, por el contrario, la empresa consultora declinará toda responsabilidad que se derive de la aplicación o influencia de la misma.
9. Si la empresa cliente decide desarrollar industrialmente uno o varios productos en los que resulte parcial o totalmente aplicable el estudio de este proyecto, deberá comunicarlo a la empresa consultora.
10. La empresa consultora no se responsabiliza de los efectos laterales que se puedan producir en el momento en que se utilice la herramienta objeto del presente proyecto para la realización de otras aplicaciones.
11. La empresa consultora tendrá prioridad respecto a otras en la elaboración de los proyectos auxiliares que fuese necesario desarrollar para dicha aplicación industrial, siempre que no haga explícita renuncia a este hecho. En este caso, deberá autorizar expresamente los proyectos presentados por otros.
12. El Ingeniero Director del presente proyecto, será el responsable de la dirección de la aplicación industrial siempre que la empresa consultora lo estime oportuno. En caso contrario, la persona designada deberá contar con la autorización del mismo, quien delegará en él las responsabilidades que ostente.